

PCT COOPERATION TREATY

**PCT**  
**NOTIFICATION OF ELECTION**  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 15 March 2001 (15.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/05754	Applicant's or agent's file reference: 51-06044WO
International filing date: 25 August 2000 (25.08.00)	Priority date: 02 September 1999 (02.09.99)
Applicant: KAWASUJI, Takashi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
09 January 2001 (09.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



10/067999  
Translation  
5340

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51-06044WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/05754	International filing date (day/month/year) 25 August 2000 (25.08.00)	Priority date (day/month/year) 02 September 1999 (02.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 2713/65, 53, 55, 64, 401/06, 417/06, 239/26, 52, 241/12, 18, 285/12, 215/14, 20, 263/32, 487/04, 401/12, 235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06, 413/06, A61K 31/44, 42, 421, 4184, 422, 427, 4436, 4439, 31/44, 505, 41, 50, 47, 519, A61P 43/00, 31/12		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 January 2001 (09.01.01)	Date of completion of this report 23 August 2001 (23.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05754

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-38, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-21, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 22-24, filed with the letter of 05 April 2001 (05.04.2001)
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70:2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05754

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 23 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

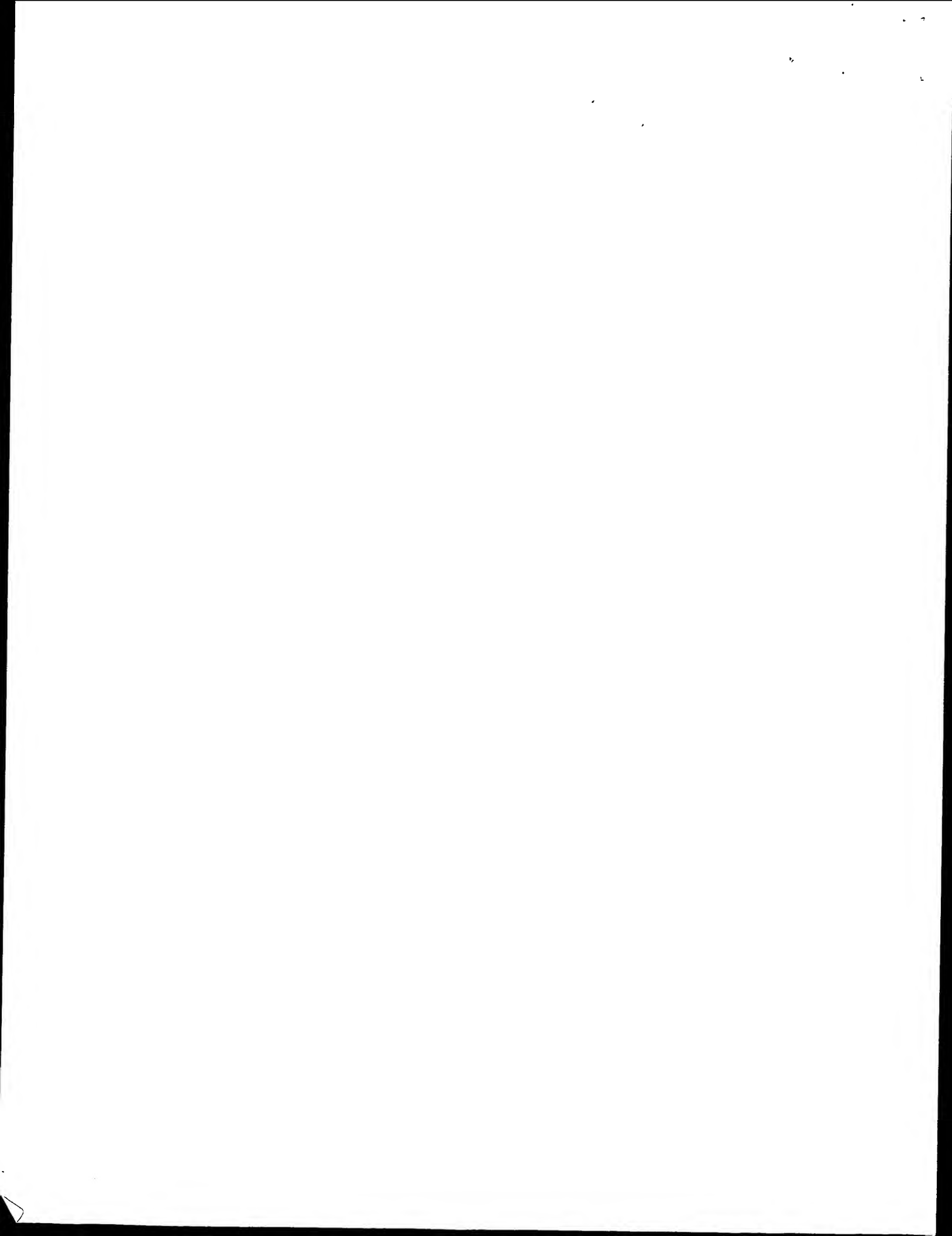
☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 23.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/05754

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claim 23 includes a method for treatment of the human body by therapy.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 00/05754

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6, 15, 16, 18-22, 24	YES
	Claims	7-14, 17	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6, 15, 16, 18-22, 24	YES
	Claims	7-14, 17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22, 24	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

The following documents are cited in the international search report.

Document 1: US, 5480887, A

Document 2: US, 5780640, A

Document 3: GB, 2113687, A

Document 4: Chem. Pharm. Bull., 1977, Vol. 25, No. 9, pp. 2292-2299

Document 5: Synlett., Aug. 1999, No. 8, pp. 1203-1206

Document 6: Organometallics, Mar. 1999, Vol. 18, No. 7, pp. 1281-1286

Document 7: Chemical Abstracts, 1992, Vol. 117, abstract No. 171384

Document 8: Chemical Abstracts, 1991, Vol. 114, abstract No. 122162

Document 9: Chemical Abstracts, 1988, Vol. 108, abstract No. 150582

Document 10: Chemical Abstracts, 1986, Vol. 105, abstract No. 6436

Document 11: Chemical Abstracts, 1985, Vol. 103, abstract No. 21944

Document 12: Chemical Abstracts, 1984, Vol. 101, abstract No. 211021

Document 13: Chemical Abstracts, 1984, Vol. 100, abstract No. 85565

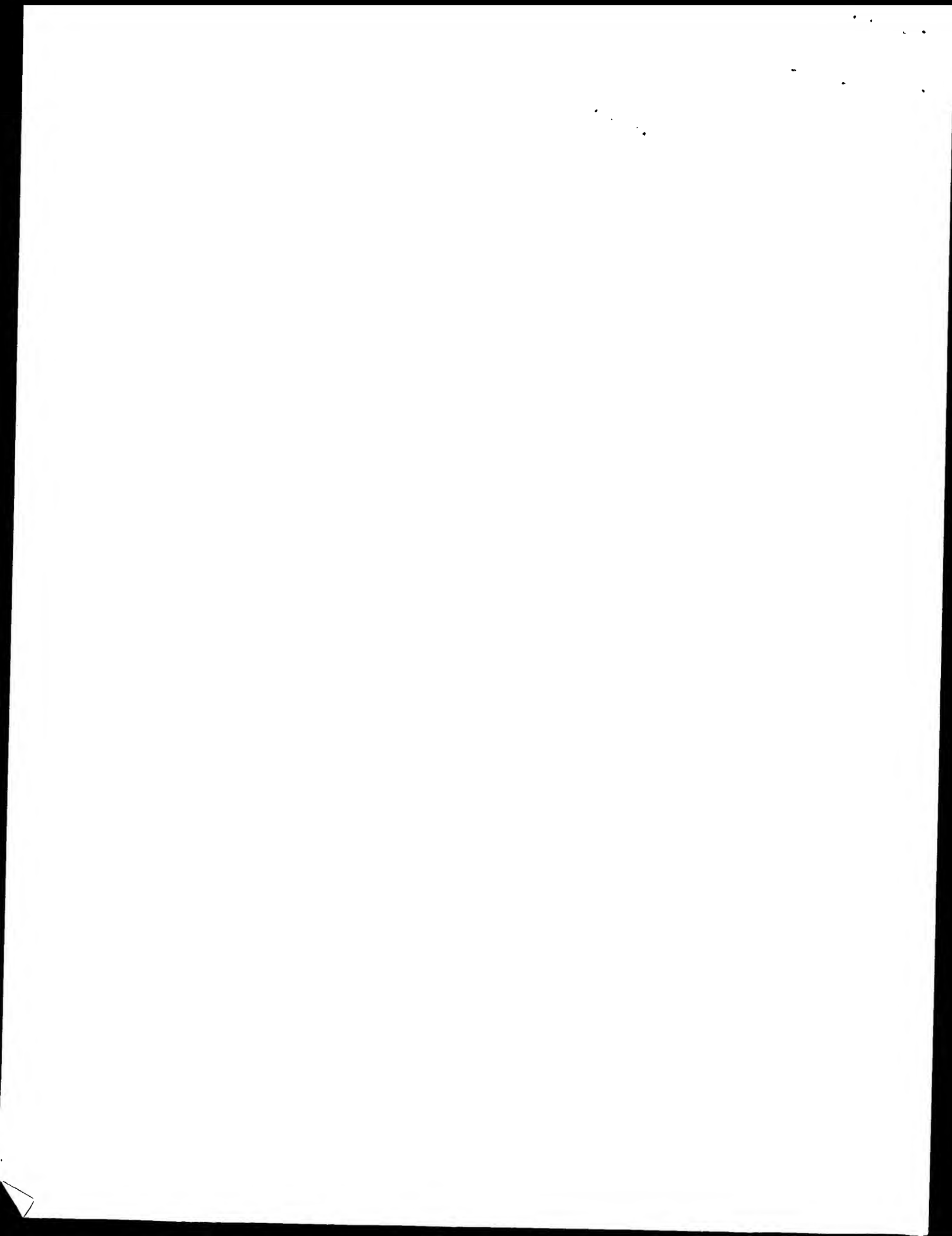




Document 14: Chemical Abstracts, 1979, Vol. 90, abstract  
No. 72026

Documents 2 and 4-14 disclose compounds represented by the general formula for the compounds described in Claims 7-14. Document 3 discloses compounds represented by the general formula for the compounds described in Claims 7, 10, 12 and 13 as pharmaceutically active ingredients. Therefore, the compounds described in Claims 7-14 and the pharmaceutical compositions described in Claim 17, which are specified only by the active ingredient thereof, are not novel and do not involve an inventive step as stipulated in PCT Article 33 (2) and (3).

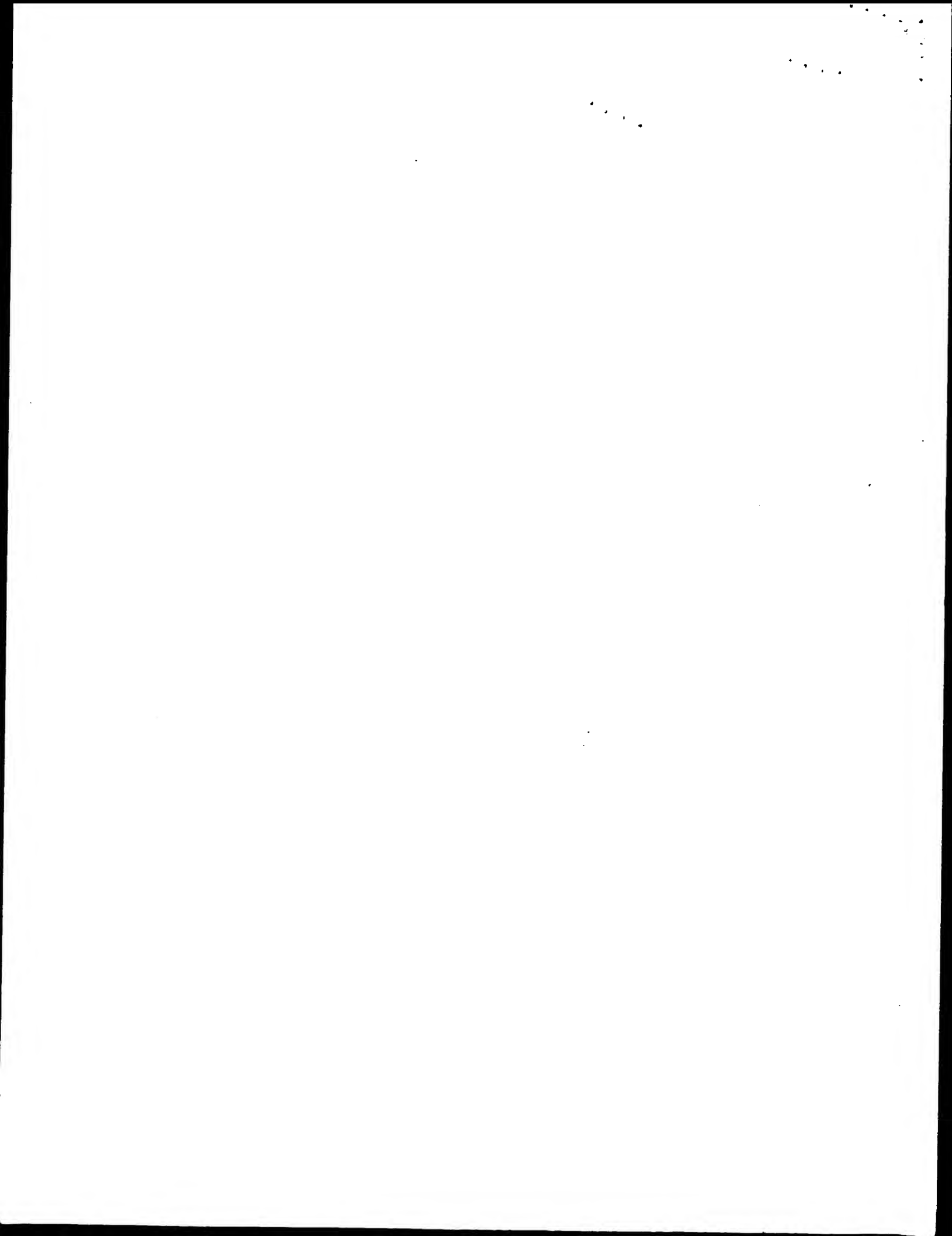
On the other hand, none of the documents cited in the international search report indicates that compounds represented by the general formula presented in Claim 1 have an integrase inhibiting action or an antiviral action, and do not disclose the compounds claimed in Claim 15; and it would not be obvious to a person skilled in the art from these documents that the aforementioned compounds have an integrase inhibiting action or an antiviral action. Therefore the integrase inhibitors claimed in Claims 1-6, the compounds claimed in Claim 15, the library claimed in Claim 16, the antiviral agents, anti-AIDS drugs and integrase inhibitors claimed in Claims 18-22, and the use of compounds for producing integrase inhibitors claimed in Claim 24 are novel and involve an inventive step as stipulated in PCT Article 33 (2) and (3).



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

A major portion of the structure in the general formula of the compounds described in Claim 7 comprises changeable groups, and they do not have a common novel and significant basic structure. Therefore, from the phrasing of Claim 7 it is impossible to get a clear grasp of the general inventive concept of the compounds claimed. The same also applies to Claims 8 and 10-13.



10T

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 10 SEP 2001

WIPO

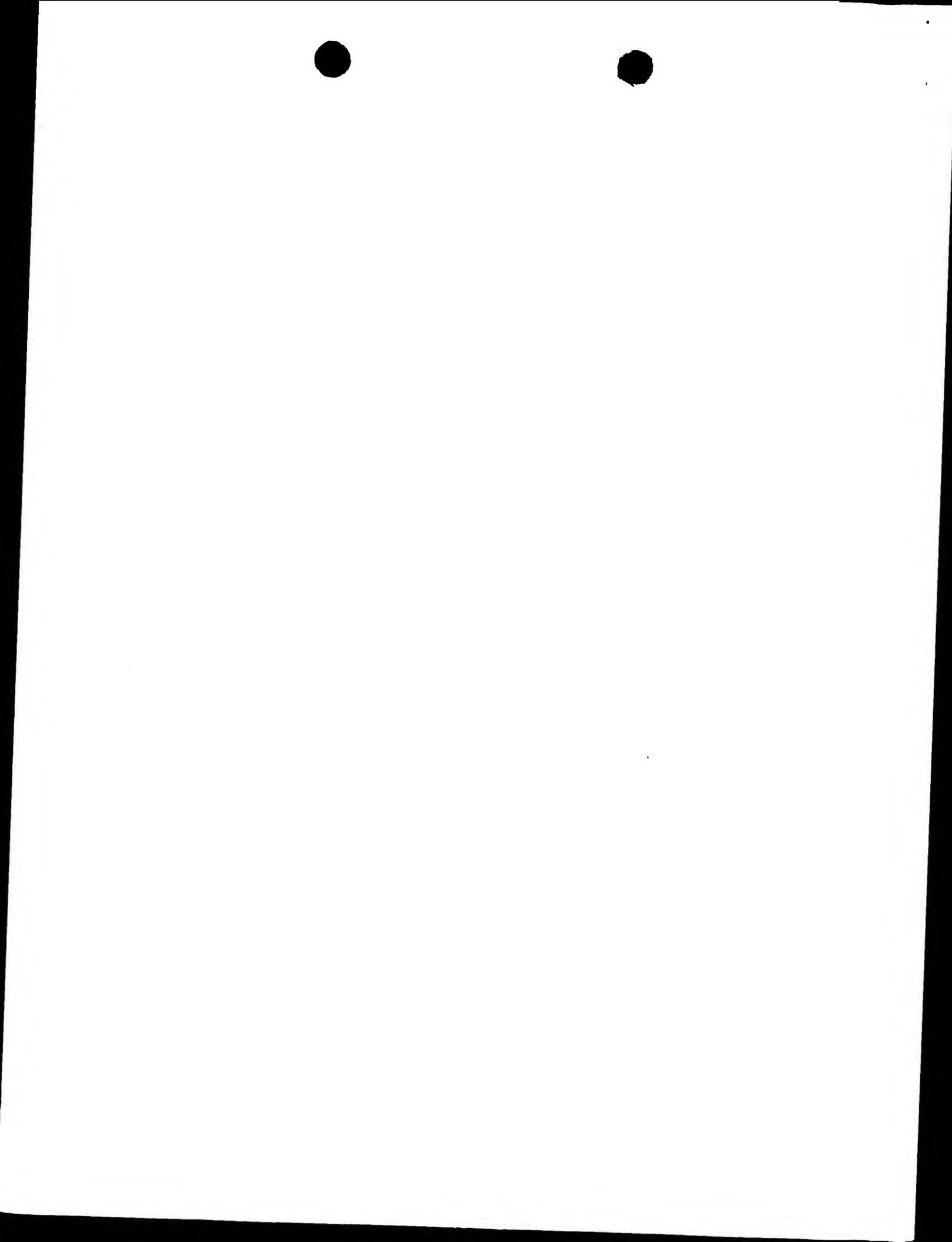
PCT

出願人又は代理人 の書類記号 51-06044WO	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05754	国際出願日 (日.月.年) 25.08.00	優先日 (日.月.年) 02.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/65, 53, 55, 64, 401/06, 417/06, 239/26, 52, 241/12, 18, 285/12, 215/14, 20, 263/32, 487/04, 401/12, 235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06, 413/06, A61K31/44, 42, 421, 4184, 422, 427, 4436, 4439,		
出願人 (氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。  
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 1 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.01.01	国際予備審査報告を作成した日 23.08.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵	4P 9164
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1-138 ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 請求の範囲 第 1-21 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 22-24 項、  
 出願時に提出されたもの  
 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 05.04.01 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

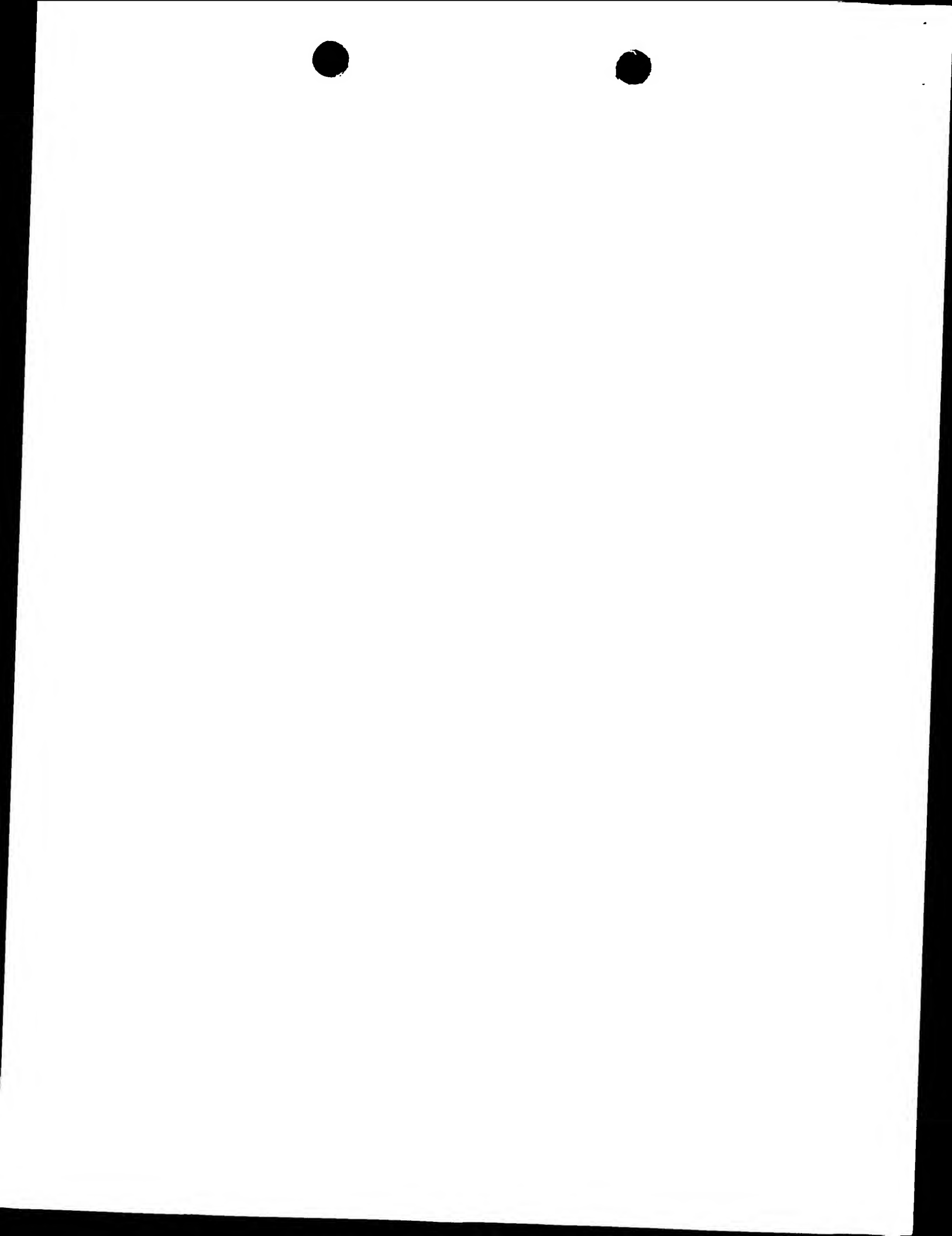
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)





1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 23

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 23 は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

人の身体の治療による処置方法を含んでいる。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

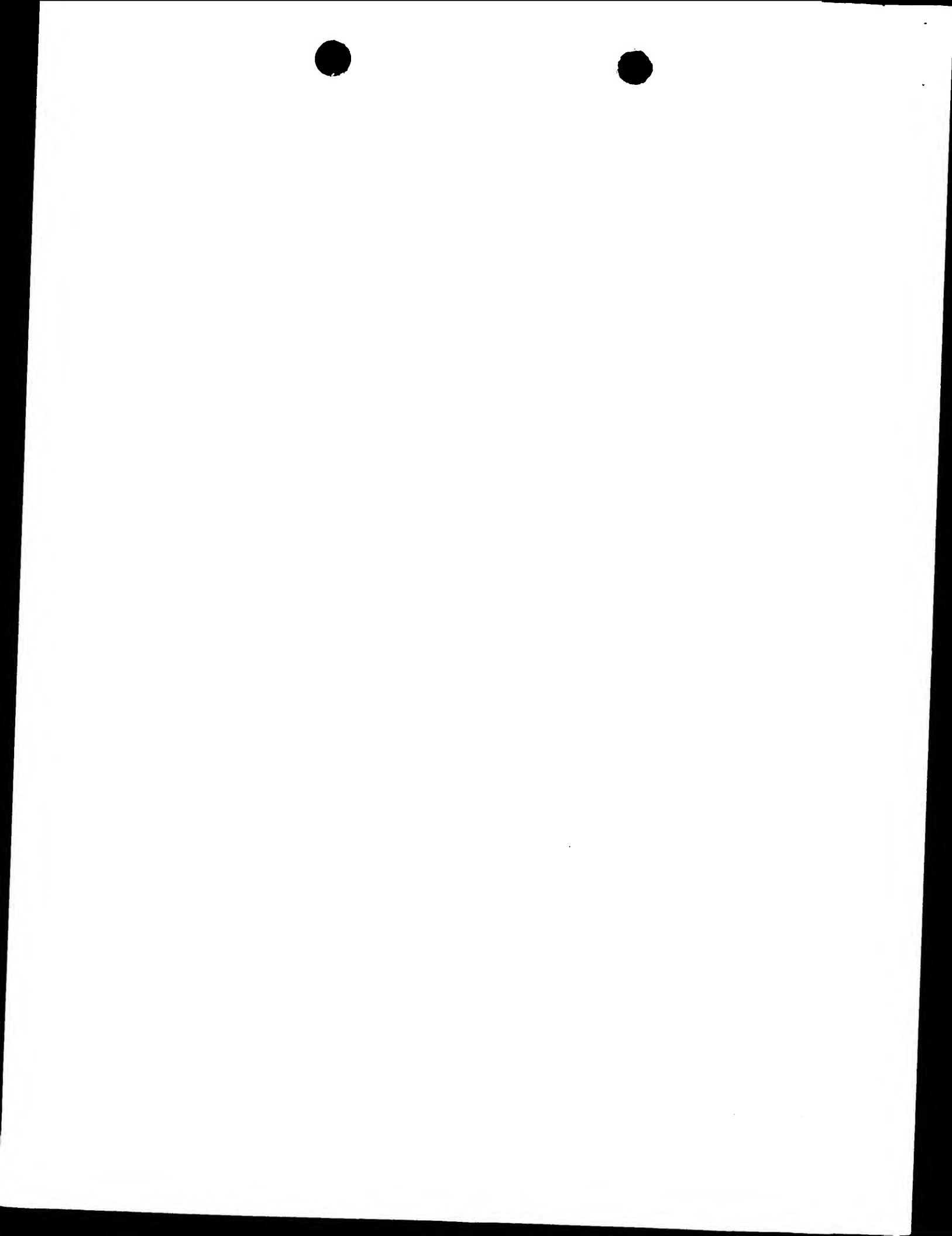
- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 23 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-6, 15, 16, 18-22, 24	有
	請求の範囲	7-14, 17	無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-6, 15, 16, 18-22, 24	有
	請求の範囲	7-14, 17	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-22, 24	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査報告には、以下の文献が示されている。

- 文献1/US, 5480887, A
- 文献2/US, 5780640, A
- 文献3/GB, 2113687, A
- 文献4/Chem. Pharm. Bull., 1977, Vol. 25, No. 9, p. 2292-2299
- 文献5/Synlett., Aug 1999, No. 8, p. 1203-1206
- 文献6/Organometallics, Mar 1999, Vol. 18, No. 7, p. 1281-1286
- 文献7/Chemical Abstracts, 1992, Vol. 117, abstract No. 171384
- 文献8/Chemical Abstracts, 1991, Vol. 114, abstract No. 122162
- 文献9/Chemical Abstracts, 1988, Vol. 108, abstract No. 150582
- 文献10/Chemical Abstracts, 1986, Vol. 105, abstract No. 6436
- 文献11/Chemical Abstracts, 1985, Vol. 103, abstract No. 21944
- 文献12/Chemical Abstracts, 1984, Vol. 101, abstract No. 211021
- 文献13/Chemical Abstracts, 1984, Vol. 100, abstract No. 85565
- 文献14/Chemical Abstracts, 1979, Vol. 90, abstract No. 72026

文献2、4-14には、請求の範囲7-14に記載された化合物の一般式に含まれるものが記載されている。また、文献3には、請求の範囲7, 10, 12, 13に記載された化合物の一般式に含まれるものが医薬活性成分として記載されている。したがって、請求の範囲7-14に記載された化合物および請求の範囲17に記載された有効成分のみが特定された医薬組成物は、PCT第33条(2)および(3)に規定する新規性および進歩性を有しない。

(続きあり)



## VIII. 国際出願に対する意見

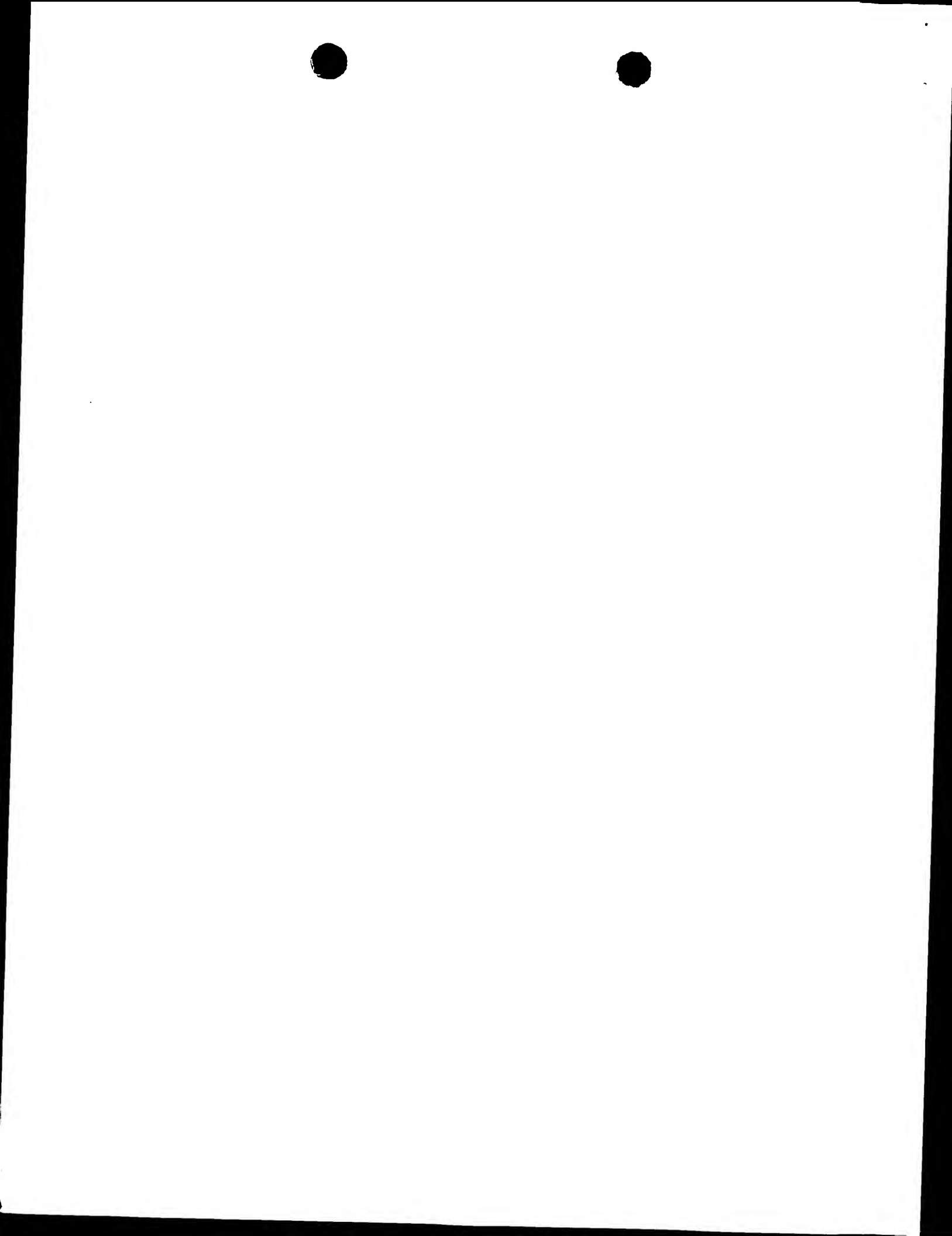
請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲7に記載された化合物は、その一般式の構造の大部分が可変の基で、新規で重要な基本骨格を共有していない。したがって、請求の範囲7の記載からは、ひとつのまとまりのある化合物の発明概念を明確に把握することができない。請求の範囲8, 10-13についても同様である。



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

国際特許分類の続き  
A61K31/444, 505, 506, 41, 50, 47, 519, A61P43/00, 31/12

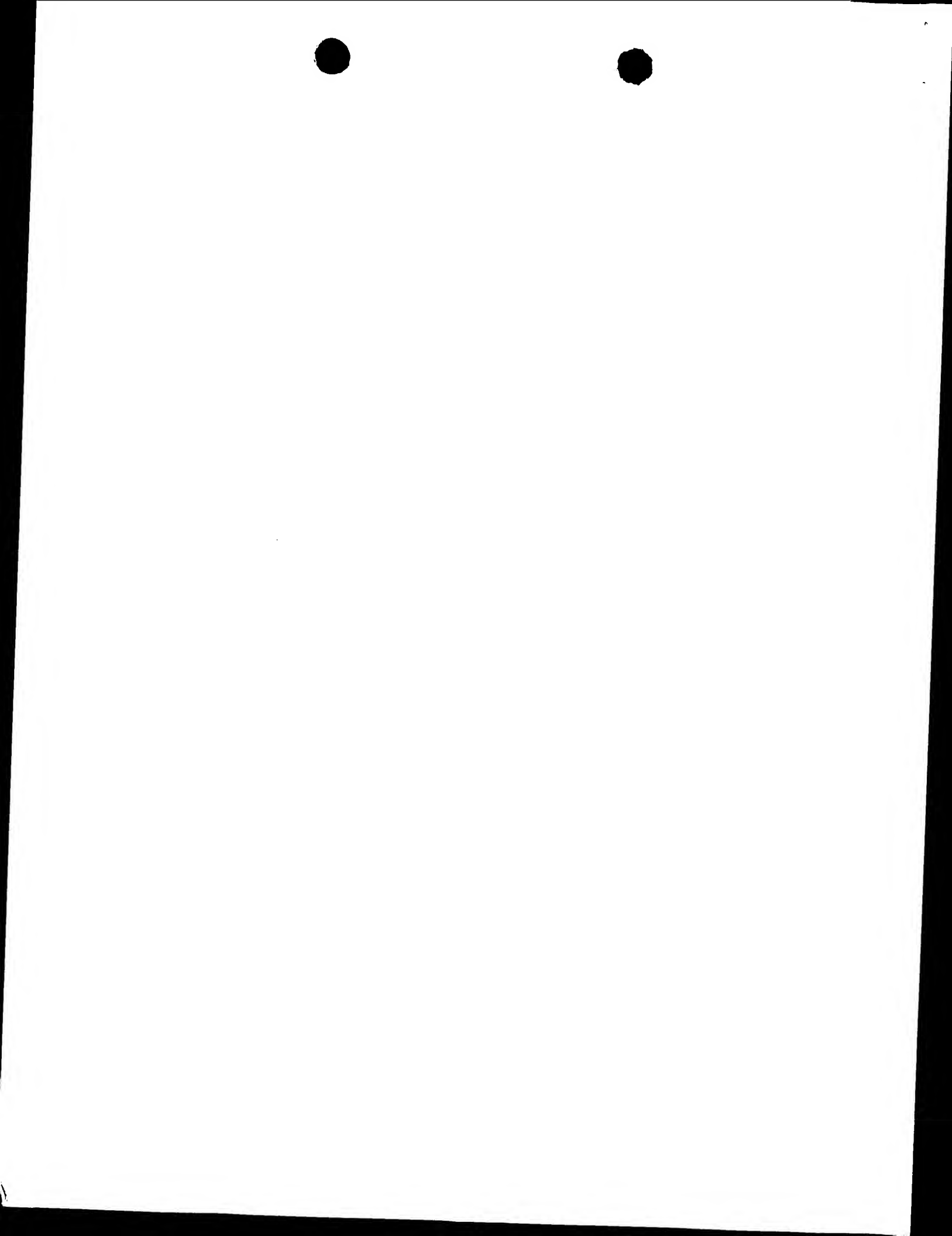




補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

一方、国際調査報告に示されたいずれの文献にも、請求の範囲1に記載された一般式で表される化合物がインテグラーゼ阻害作用や抗ウィルス作用を有することは記載されておらず、請求の範囲15に記載された化合物も記載されていない。そして、上記化合物がインテグラーゼ阻害作用や抗ウィルス作用を有することは、これら文献の記載から当業者に自明のことでもない。したがって、請求の範囲1-6に記載されたインテグラーゼ阻害剤、請求の範囲15に記載された化合物、請求の範囲16に記載されたライブラリー、請求の範囲18-22に記載された抗ウィルス薬、抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤、請求の範囲24に記載されたインテグラーゼ阻害剤を製造するための化合物の使用は、PCT第33条(2)および(3)に規定する新規性及び進歩性を有する。



体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤。

21. 請求の範囲第1項～第6項および第20項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤に、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗 HIV 用合剤。
- 5 22. 逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する請求の範囲第1項～第6項および第20項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤。
23. 請求の範囲第1項～第6項または第20項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の治療方法。
- 10 24. インテグラーゼ阻害剤を製造するための請求の範囲第1項～第6項または第20項のいずれかに記載の化合物の使用。



## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 51-06044WO	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05754	国際出願日 (日.月.年) 25.08.00	優先日 (日.月.年) 02.09.99
出願人(氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法を含んでいる。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。





## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D213/65, 53, 55, 64, 401/06, 417/06, 239/26, 52, 241/12, 18, 285/12, 215/14, 20, 263/32, 487/04, 401/12, 235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06, 413/06, A61K31/44, 42, 421, 4184, 422, 427, 4436, 4439, 444, 505, 506, 41, 50, 47, 519, A61P43/00, 31/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D213/00-65, 401/00-06, 417/00-06, 239/00-52, 241/00-18, 285/00-12, 215/00-20, 263/00-32, 487/00-04, 401/00-12, 235/00-12, 261/00-12, 473/00, 217/00-16, 403/00-06, 405/00-12, 409/00-06, 413/00-06, A61K31/00-519

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5480887, A (ELI LILLY AND COMPANY) 2. 1月. 1996 (02. 01. 96) 全文を参照。 &JP, 9-509155, A &WO, 95/02962, A1 &EP, 744948, A	1-20, 22
X	US, 5780640, A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 14. 7月. 1998 (14. 07. 98) EXAMPLE 5, 6を参照。 &JP, 6-165687, A	7-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 11. 00

国際調査報告の発送日

12.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	&EP, 581250, A1  GB, 2113687, A (SCHERING AG) 10. 8月. 1983 (10. 08. 83) 特に、クレームおよび明細書第4頁 Example 14等を参照。 &JP, 58-174394, A &EP, 85321, A &US, 4473560, A	7-17
X	HIRAI, K. : SUGIMOTO, H. Synthesis of 2-Disubstituted-amino-4-arylthiazol-5-yl- alikoic Acids Chem. Pharm. Bull., Vol. 25, No. 9, 1977, p. 2292-2299 化合物 8を参照。	7-16
X	HEIRTZLER, F. R. Preparation of non-symmetrical 2, 3-bis(2, 2'-oligopyridyl)py razines via 1, 2-disubstituted ethanones Synlett., No. 8, Aug 1999, p. 1203-1206 化合物 8 d - g を参照。	7-16
X	CHEN, X. ; WANG, X. ; LIAN, H. ; CHEN, J. ; PAN, Y. ; SHI, Y. A new procedure to enols of 2-acylmethyl-4, 4-dimethyl-2-oxaz olines under ultrasonically dispersed potassium system Chin. J. Chem., Vol. 17, No. 1, Jan 1999, p. 80-83 Compound 2a-i を参照。	7-16
X	Bertilsson, S. K. ; Tedenborg, L. ; Alonso, D. A. ; Andersson, P. G. Chiral N, N' - and N, O-Bidentate Anionic Ligands. Preparatio n, Metal Complexation, and Evaluation in the Asymmetric Aziridination of Olefins Organometallics, Vol. 18, No. 7, Mar 1999, p. 1281-1286 化合物 1a), 1b), 1d) を参照。	7-16
(続葉頁あり)		



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, Vol. 117, 1992, abstract No. 171384 Registry No. 143814-20-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 114, 1991, abstract No. 122162 Registry No. 129884-23-7 129884-21-5	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 108, 1988, abstract No. 150582 Registry No. 111559-36-5 111559-35-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 105, 1986, abstract No. 6436 Registry No. 102720-85-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 103, 1985, abstract No. 21944 Registry No. 95589-69-8	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 101, 1984, abstract No. 211021 Registry No. 93074-95-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 100, 1984, abstract No. 85565 Registry No. 88474-13-9	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 90, 1979, abstract No. 72026 Registry No. 69097-74-1 69097-73-0 69097-72-9	7-16



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05754

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D213/65, 53, 55, 64, 401/06, 417/06, 239/26, 52, 241/12, 18, 285/12, 215/14, 20, 263/32, 487/04, 401/12, 235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06, 413/06, A61K31/44, 42, 421, 4184, 422, 427, 4436, 4439, 444, 505, 506, 41, 50, 47, 519, A61P43/00, 31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D213/00-65, 401/00-06, 417/00-06, 239/00-52, 241/00-18, 285/00-12, 215/00-20, 263/00-32, 487/00-04, 401/00-12, 235/00-12, 261/00-12, 473/00, 217/00-16, 403/00-06, 405/00-12, 409/00-06, 413/00-06, A61K31/00-519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN) , CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5480887, A (ELI LILLY AND COMPANY), 02 January, 1996 (02.01.96), Full text & JP, 9-509155, A & WO, 95/02962, A1 & EP, 744948, A	1-20, 22
X	US, 5780640, A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT), 14 July, 1998 (14.07.98), EXAMPLES 5, 6 & JP, 6-165687, A & EP, 581250, A1	7-16
X	GB, 2113687, A (SCHERING AG), 10 August, 1983 (10.08.83), especially, claims and description, page 4, Example 14 & JP, 58-174394, A & EP, 85321, A & US, 4473560, A	7-17
X	HIRAI, K.:SUGIMOTO, H. Synthesis of 2-Disubstituted-amino-4-arylthiazol-5-yl- alikoic Acids Chem.Pharm.Bull., Vol.25, No.9, 1977, pp.2292-2299 compound 8	7-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 November, 2000 (27.11.00)

Date of mailing of the international search report  
12 December, 2000 (12.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.





## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HEIRTZLER, F. R. Preparation of non-symmetrical 2,3-bis (2,2'-oligopyridyl)pyrazines via 1,2-disubstituted ethanones Synlett., No.8, August 1999, pp.1203-1206 compound 8d-g	7-16
X	CHEN, X.; WANG, X.; LIAN, H.; CHEN, J.; PAN, Y.; SHI, Y. A new procedure to enols of 2-acylmethyl-4, 4-dimethyl-2-oxazolines under ultrasonically dispersed potassium system Chin. J. Chem., Vol.17, No.1, January 1999, p.80-83 compound 2a-i	7-16
X	Bertilsson, S. K.; Tedenborg, L.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. Chiral N,N'- and N,O-Bidentate Anionic Ligands. Preparation, Metal Complexation, and Evaluation in the Asymmetric Aziridination of Olefins Organometallics, Vol.18, No.7, March 1999, pp.1281-1286 compounds 1a), 1b), 1d)	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.117, 1992, abstract No.171384 Registry No.143814-20-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.114, 1991, abstract No.122162 Registry No.129884-23-7 129884-21-5	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.108, 1988, abstract No.150582 Registry No.111559-36-5 111559-35-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.105, 1986, abstract No.6436 Registry No.102720-85-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.103, 1985, abstract No.21944 Registry No.95589-69-8	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.101, 1984, abstract No.211021 Registry No.93074-95-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.100, 1984, abstract No.85565 Registry No.88474-13-9	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.90, 1979, abstract No.72026 Registry No.69097-74-1 69097-73-0 69097-72-9	7-16



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05754

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 21 includes methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 3 月 15 日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/17968 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/65, 213/53,  
213/55, 213/64, 401/06, 417/06, 239/26, 239/52, 241/12,  
241/18, 285/12, 215/14, 215/20, 263/32, 487/04, 401/12,  
235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06,  
413/06, A61K 31/44, 31/42, 31/421, 31/4184, 31/422,  
31/427, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/505, 31/506, 31/41,  
31/50, 31/47, 31/519, A61P 43/00, 31/12

(JP). 吉永智一 (YOSHINAGA, Tomokazu) [JP/JP]; 〒  
566-0022 大阪府摂津市三島2丁目5番1号 塩野義製薬  
株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.);  
〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩  
野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05754

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 25 日 (25.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/248206 1999 年 9 月 2 日 (02.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義  
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川筋 孝 (KAWA-  
SUJI, Takashi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島  
区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

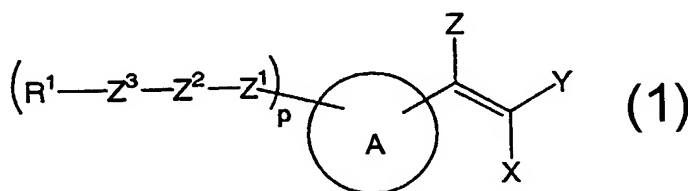
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INTEGRASE INHIBITORS CONTAINING AROMATIC HETEROCYCLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 芳香族ヘテロ環誘導体を含有するインテグラーゼ阻害剤



each independently a single bond, alkylene, or the like; Z<sup>2</sup> is a single bond, alkylene, -O-, or the like; R<sup>1</sup> is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or the like; p is 0 to 2; and A is an optionally substituted aromatic heterocycle.

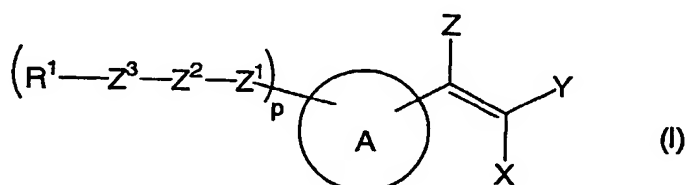
(57) Abstract: Compounds represented by general formula (I), tautomers thereof, prodrugs of both, pharmaceutically acceptable salts of them, or solvates thereof exhibit an integrase-inhibiting activity. In said formula, X is hydroxyl or the like; Y is -C(=R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup> (wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each oxygen or the like; and R<sup>4</sup> is hydrogen or optionally substituted alkyl), optionally substituted heteroaryl, or the like; Z is hydrogen or the like; Z<sup>1</sup> and Z<sup>3</sup> are

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I) :



(式中、Xはヒドロキシ等；Yは $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ および $R^3$ は酸素原子等； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル)、置換されていてもよいヘテロアリール等；Zは水素等； $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレン等； $Z^2$ は単結合、アルキレン、 $-O-$ 等； $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等；pは0～2；A環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環である)で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物は、インテグラーゼ阻害作用を有する。

## 明細書

## 芳香族ヘテロ環誘導体を含有するインテグラーゼ阻害剤

## 5 技術分野

本発明は、芳香族ヘテロ環誘導体を含有するインテグラーゼ阻害剤、更に詳しくは、芳香族ヘテロ環誘導体を含有する HIV インテグラーゼ阻害剤に関する。

## 背景技術

- 10 ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、後天性免疫不全症候群 (エイズ) の原因となることが知られている。エイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (AZT、3TC 等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニ
- 15 ズムを有する抗 HIV 薬の開発が期待されている。

- このような状況下、最近、動物細胞染色体へのウイルス DNA の配列特異的組換え反応に関与する酵素であるインテグラーゼが注目されており、該酵素阻害作用に基づく抗 HIV 薬の研究も行われている ((1) KOURILSKY P et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1968, 61(3), p1013-1020. ; (2) F Barin et al., J. VIROL. METHODS (NETHERLANDS), 1987, 17/1-2, p55-61. ; (3) Fesen. MR., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, p2399. ; (4) DeNoon, DJ., CDC AIDS Weekly
- 20 Pagination, 1990, 2.)。また最近報告されたインテグラーゼ阻害剤としては、例えば、USP 5,578,573 に記載のペプチド誘導体、GB 2306476A に記載のテトラヒドロナフチル誘導体、WO97/38999 に記載のアクリドン誘導体等がある。

- 25 なお、文献 (J. Org. Chem. 1961,(26), p4441.) には、オキシプロパン酸が置換したピリジン誘導体が記載されている。文献 (J. Chem. Soc. Chem. Commun.

1990, 23, p1675-1676.) には、オキソプロパン酸エステルが置換したキノキサリンが記載されている。文献 (Heterocycles, 1989, 29, p1559.) には、オキソプロパン酸エステルが置換したピラゾールが記載されている。文献 (Synth. Commun. 1992, 22(15), p2245-2251.) には、オキソプロパン酸エステルが置換したピリジン、ベンゾチアゾール、およびピラジンが記載されている。しかし、上記文献には、それらの化合物が抗 HIV 活性、抗インテグラーゼ活性を有することについては何ら記載されていない。

後天性免疫不全症候群の治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている (Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.)。現在、抗 HIV 薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の 2 種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば拮抗的または付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗 HIV 薬の開発、特にインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されている。

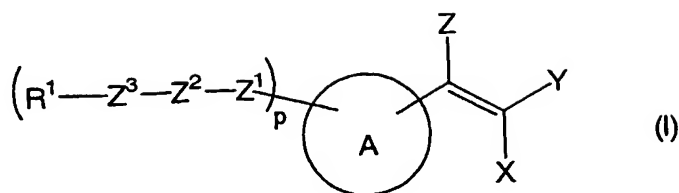
#### 発明の開示

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な芳香族ヘテロ環誘導体、すなわち下記一般式 (I) で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物がインテグラーゼの阻害作用を有し、抗ウイルス薬、特に抗 HIV 薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

1) 式 (I) :

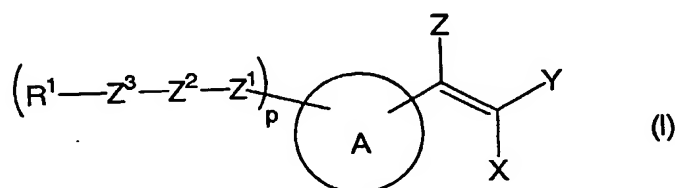




- (式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノ；Yは $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子； $R^3$ は酸素原子、硫黄原子または $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 5 ルキル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラ
- 10 ルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒に、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、 $-S(=O)_q-R^6-R^7$  ( $R^6$ は酸素原子または $N-R^7$ ； $R^7$ はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 15 ルキル； $q$ は1または2を表わす)、 $-S(=O)_q-R^8$  ( $R^8$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 20 ルキル； $q$ は前記と同意義である)、 $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリー
- ル；Zは水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアラ
- ルキル； $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン； $Z^2$ は単結合、アルキレン、アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ または $-CO-$ ； $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキ

- ル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^1$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されて
- 5 いてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール； $p$ は $0 \sim 2$ （ $p = 2$ のとき、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は、それぞれ異なってもよい）； $A$ 環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環である）で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和
- 10 物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤、
- 2) 式 (I) の式： $-C(Z)=C(X)Y$ で示される基が $A$ 環を構成するヘテロ原子に隣接する原子に置換している上記1)記載のインテグラーゼ阻害剤、
- 3)  $Y$ が置換されていてもよいヘテロアリールであり、該ヘテロアリールを構成するヘテロ原子に隣接する原子に結合手を有する上記1)または2)記載のイン
- 15 テグラーゼ阻害剤、
- 4)  $X$ がヒドロキシであり、 $Y$ が $-C(=R^2)-R^3-R^4$ （ $R^2$ は酸素原子； $R^3$ は酸素原子または $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換
- 20 されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす）、置換されていてもよいテトラゾリル、置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいチア
- 25 ゾリルであり、置換されていてもよいイソキサゾリルであり、置換されていてもよいピラジニルであり、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていても

- よいピリミジニル、または置換されていてもよいピリジルである上記 1) または 2) 記載のインテグラーゼ阻害剤、
- 5) A 環が置換されていてもよいピリジン、置換されていてもよいピラジン、置換されていてもよいピリミジン、置換されていてもよいオキサゾール、置換されていてもよいチアジアゾール、置換されていてもよいキノリン、置換されていてもよいイソキノリン、置換されていてもよいプリン、置換されていてもよいベンゾオキサゾールまたは置換されていてもよいベンズイミダゾールである上記 1) ~ 4) のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤、
- 6)  $p = 1$  であり、 $Z^1$  および  $Z^3$  がそれぞれ独立して単結合またはアルキレンであり、 $Z^2$  が単結合、アルキレンまたは  $-O-$  であり、 $R^1$  が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである上記 1) ~ 5) のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤、
- 7) 式 (I) :



15

- (式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノ； Yは  $-C(=R^2)$   $-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子；  $R^3$ は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^5$ ；  $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 20 キル；  $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラ
- ルキル、または  $R^4$  および  $R^5$  は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい

- 非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、 $-S(=O)_q-R^6-R^7$  ( $R^6$ は酸素原子または $N-R^7$ ;  $R^7$ はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル;  $q$ は1または2を表わす)、 $-S(=O)_q-R^8$
- 5 ( $R^8$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル;  $q$ は前記と同意義である)、 $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリール;  $Z$ は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアラルキル;  $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン;  $Z^2$ は単結合、アルキレン、アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ または $-CO-$ ;  $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル;  $R^1$ は置換されていてもよい分枝状のアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;  $p$ は1~2 ( $p=2$ のとき、式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は、それぞれ異なってもよい);  $A$ 環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環; 式: $-C(Z)=C(X)Y$ で示される基は $A$ 環を構成するヘテロ原子に隣接する原子に置換している; 但し、 $X$ がヒドロキシであり、 $Y$ が $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子;  $R^3$ は酸素原子;  $R^4$ は水素、メチルまたはエチルを表わす。)であり、 $Z$ が水素であり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ が単結合であり、 $R^1$ が非置換フェニルであり、 $p$ が1であり、かつ
- 20
- 25

A環が置換されていてもよいピリジンまたは置換されていてもよいピラゾールで  
ある場合を除く。)で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、  
もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、

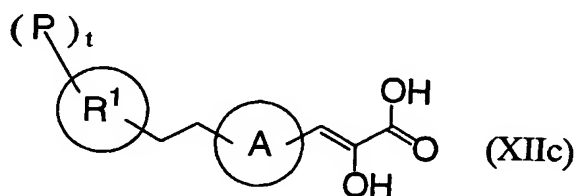
- 8) Yが置換されていてもよいヘテロアリールであり、該ヘテロアリールを構  
成するヘテロ原子に隣接する原子に結合手を有する上記7)記載の化合物、その  
互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩ま  
たはそれらの溶媒和物、
- 9) Xがヒドロキシであり、Yが $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子;  
 $R^3$ は酸素原子または $N-R^5$ ;  $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置  
換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換さ  
れていてもよいアラルキル;  $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換  
されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されてい  
てもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されて  
いてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、  
置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、置換されていてもよい  
テトラゾリル、置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいチア  
ゾリルであり、置換されていてもよいイソキサゾリルであり、置換されていても  
よいピラジニルであり、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていても  
よいピリミジニル、または置換されていてもよいピリジルである上記7)または  
8)記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの  
製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、

10) A環が置換されていてもよい含窒素芳香族ヘテロ環である上記7)~9)  
のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくは  
それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、

- 11) A環が置換されていてもよいピリジン、置換されていてもよいピラジン、  
置換されていてもよいピリミジン、置換されていてもよいオキサゾール、置換さ

- れていてもよいチアジアゾール、置換されていてもよいキノリン、置換されていてもよいイソキノリン、置換されていてもよいプリン、置換されていてもよいベンゾオキサゾールまたは置換されていてもよいベンズイミダゾールである上記 7) ~ 10) のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、
- 5 12)  $Z^2$  が単結合、アルキレンまたは  $-O-$  である上記 7) ~ 11) のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、
- 13)  $Z^1$  および  $Z^3$  がそれぞれ独立して単結合またはアルキレンであり、 $R^1$  が置換されていてもよい分枝状のアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである上記 7) ~ 12) のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、
- 15 14)  $Z^1$  が単結合であり、 $Z^2$  がアルキレンまたは  $-O-$  であり、 $Z^3$  が単結合またはアルキレンであり、A 環が置換されていてもよいピリジンである上記 7) ~ 13) のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、

15) 式 (XIIc) :



(式中、A 環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環； $R^1$  はヘテロアリールまたはアリール；P はヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アル

- コキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ、アジド、アリール、アラルキル、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル、ホルミルオキシ、
- 5 ハロホルミル、オキザロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノまたはグアニジノ； $m$ は0～5である）で示される化合物。
- 16) 上記15)記載の化合物のライブラリー。
- 10 17) 上記7)～15)のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物、
- 18) 上記7)～15)のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和
- 15 物を有効成分として含有する抗ウイルス薬、
- 19) 上記7)～15)のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗HIV薬、
- 20 20) 上記7)～15)のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤、
- 21) 上記1)～6)および20)のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤に、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗HIV用合剤、
- 25 22) 逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する上記1)～6)および20)のいずれかに記載のインテグ

ラーゼ阻害剤、

23) 上記1)～6)または20)のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の治療方法、

24) インテグラーゼ阻害剤を製造するための上記1)～6)または20)の  
5 いずれかに記載の化合物の使用、  
に関する。

発明を実施するための最良の形態

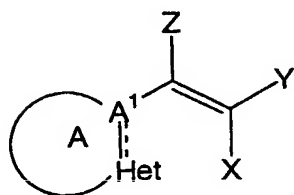
式(I)で示される化合物の構造上の特徴の一つは、A環が置換されていてもよい芳香族ヘテロ環であり、該芳香族ヘテロ環が、式： $-C(Z)=C(X)Y$  (式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノ、Yは $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子； $R^3$ は酸素原子、硫黄原子または $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、 $-S(=O)_q-R^6-R^7$  ( $R^6$ は酸素原子または $N-R^7$ ； $R^7$ はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル；qは1または2を表わす)、 $-S(=O)_q-R^8$  ( $R^8$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル；qは前  
10  
15  
20  
25 記と同意義である)、 $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換されてい



てもよいヘテロアリール；Zは水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアラルキル）で示される基で置換されている点である。

特に、式： $-C(Z)=C(X)Y$ （式中、X、YおよびZは前記と同意義である）で示される基が、A環を構成するヘテロ原子に隣接する原子に置換してい

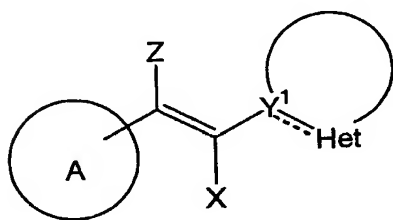
5 る場合が好ましい。例えば、以下に示すような場合を意味する。



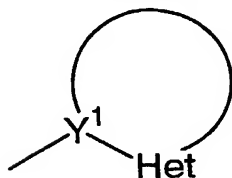
（式中、HetはA環を構成するヘテロ原子であり、A¹はA環を構成するヘテロ原子に隣接する原子であり、破線は結合の存在または不存在を意味する。他の語は前記と同意義である。なお、A環はHet以外のヘテロ原子を有していても

10 よい。）

また、Yが置換されていてもよいヘテロアリールである場合は、該ヘテロアリールを構成するヘテロ原子に隣接する原子に結合手を有する場合が好ましい。例えば、以下に示すような場合を意味する。



15 （式中、Hetはヘテロアリールを構成するヘテロ原子であり、Y¹はヘテロアリールを構成するヘテロ原子に隣接する原子であり、式：



で示される基はYを意味し、破線は結合の存在または不存在を意味する。他の語

は前記と同意義である。なお、YはH e t以外のヘテロ原子を有していてもよい。）

また、Yが $-C(=R^2)-R^3-R^4$ 、 $-S(=O)_q-R^6-R^7$ 、 $-S(=O)_q-R^8$ または $-P(=O)(OR^9)_2$ （各語は前記と同意義）である場合も、上記に示されるヘテロアリアルを構成するヘテロ原子の位置に、それぞれ、

5 酸素原子や窒素原子が位置し、高いインテグラーゼ阻害活性を示すため好ましい。

また、式(I)で示される化合物の構造上の特徴の一つは、該芳香族ヘテロ環(A環)が、上記の式： $-C(Z)=C(X)Y$ （式中、X、YおよびZは前記と同意義である）で示される基以外に、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン； $Z^2$ は単結合、

10 アルキレン、アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ または $CO-$ ； $R^{10}$

$^0$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^1$

15 は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリアルまたは置換されていてもよいヘテロアリアルである）で示される基で置換されていてもよい点である。

20 式(I)で示される化合物のより好ましいものとしては、例えば、下記のもの等を挙げることができる。

(A-1) 3-(5-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸

(A-2) 3-(5-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル

25 (A-3) 3-(3-イソプロポキシピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸

(A-4) 3-[6-(2-フェニルエチル)ピリミジン-4-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸

- (A-5) 3-[6-(2-フェニルエチル)ピリジン-4-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- (A-6) 3-[5-(2-フェニルエチル)[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸
- 5 (A-7) 3-[5-(2-フェニルエチル)[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- (A-8) 3-(4-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-9) 3-(4-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- 10 (A-10) 3-(5-イソペントキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-11) 3-[5-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-12) 3-[5-(2-フェニルエトキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- 15 (A-13) 3-[5-(2-フェニルエチル)ピラジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- (A-14) 3-[5-(2-フェニルエチル)ピラジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-15) 3-(イソキノリン-3-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-16) 3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- 20 テル
- (A-17) 3-[5-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル
- (A-18) 3-[5-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸
- 25 (A-19) 3-[5-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル

- (A-20) 3-[5-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-21) 3-[5-(2-ナフチルメトキシ)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸エチルエステル
- 5 (A-22) 3-[5-(3-カルボキシオキサリル-2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシアクリル酸
- (A-23) 2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-1-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)エテノール
- (A-24) 2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-1-チアゾール-2-イルエテノール
- 10 (A-25) 3-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-2-プロパン酸

本発明は、式 (I) で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤、抗 H

15 IV 用合剤を提供するものであるが、これらは、抗 HIV 薬としてのみならず、抗 AIDS 薬、すなわち、エイズおよびその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症 (ARC)、進行性全身化リンパ節症 (PGL)、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症または熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者にお

20 けるものを含めた抗 HIV 抗体陽性および HIV 陽性症状の治療に特に有用である。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独でまたは他の用語と一緒にになって同一の意義を有する。

A 環の定義における「芳香族ヘテロ環」は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に 1～4 個含む 5～8 員の芳香環、または 1～4 個の 5～8 員の芳香族炭素環もしくは他の 5～8 員の芳香族ヘテロ環と縮合している前記芳

25

香環であって、置換可能な任意の位置に結合手を有することができる。すなわち、「芳香族ヘテロ環」は、単環芳香族ヘテロ環および縮合芳香族ヘテロ環を意味する。

「単環芳香族ヘテロ環」は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含む5～8員の芳香環であって、置換可能な任意の位置に結合手を有することができる。

「縮合芳香族ヘテロ環」は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含む5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している環であって、置換可能な任意の位置に結合手を有することができる。

「芳香族ヘテロ環」には、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、フラザンまたはピラジン等の単環芳香族ヘテロ環や、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ジベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、キノリン、フタラジン、イソキノリン、プリン、プテリジン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、インドール、イソインドールまたはフェナジン等の縮合芳香族ヘテロ環が挙げられる。

「芳香族ヘテロ環」の好ましい態様の一つとして「含窒素芳香族ヘテロ環」が挙げられる。「含窒素芳香族ヘテロ環」とは、1以上の窒素原子を環構成原子として含む「芳香族ヘテロ環」であり、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリダジン、ピリミジン、フラザン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、キノリン、フタラジン、イソキノリン、プリン、プテリジン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、インドール、イソイン

ドールまたはフェナジン等が挙げられる。

また、特に、式 (I) における式： $-C(Z)=C(X)Y$  で示される基が、「芳香族ヘテロ環」(A環)を構成するヘテロ原子に隣接する原子に置換している場合が好ましいが、この場合さらに、該ヘテロ原子が芳香環の共役に関与しない孤

- 5 立電子対を有する場合が好ましい。このような芳香族ヘテロ環としては、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、フラザン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、キノキサリン、シンノリン、
- 10 ン、キナゾリン、キノリン、フタラジン、イソキノリン、プリン、プテリジン、フェナントリジン等が挙げられる。

「芳香族ヘテロ環」として、特に好ましいのは、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、オキサゾール、チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾールである。

15

「ヘテロアリール」とは、上記「芳香族ヘテロ環」を構成する炭素原子または窒素原子から水素原子1個を除いてできる基を意味し、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、

20 1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾリール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサ

25 ゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チア

- ゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イ  
ソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジ  
ル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、  
ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、  
5 フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、  
オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル  
(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ  
[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、  
2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]  
10 チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例  
えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、  
5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル  
(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノ  
リニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノ  
15 リニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリ  
ニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-  
キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-  
キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-  
フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-  
20 イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノ  
リル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、フリル、ブテリジニル(例えば、2-  
ブテリジニル、4-ブテリジニル、6-ブテリジニル、7-ブテリジニル)、カルバゾ  
リル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリ  
ジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例  
25 えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、  
6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フ

エナジニル、2-フェナジニル) またはフェノチアジニル (例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル) 等が挙げられる。

Y の定義中のヘテロアリアルとして好ましいのは、その環内に少なくとも 1 個  
5 の N 原子を有する 5 または 6 員環であり、より好ましいのは、テトラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピリジル、オキサゾリルまたはイソチアゾリルであり、特に、該ヘテロアリアルを構成するヘテロ原子に隣接する原子に結合手を有するヘテロアリアルが好ましい。具体的には、2H-テトラゾール-5-イル、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-  
10 イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、イミダゾール-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリジン-2-イル等が好ましい。

R<sup>1</sup> の定義中のヘテロアリアルとしては、5 員または 6 員のヘテロアリアルが好ましく、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、  
15 トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フラザニル、ピラジニルが挙げられる。特に、ピリジル (ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル) が好ましい。

20 「アリアル」は、単環芳香族炭化水素基 (フェニル) または多環芳香族炭化水素基 (例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等) を意味する。好ましくは、フェニルまたはナフチル (1-ナフチル、2-ナフチル) である。

25 「アルキレン」は、炭素数 1~6 個の直鎖状または分枝状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレ



ン、エチルエチレン、ペンタメチレンまたはヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ~ 4 個の直鎖状のアルキレン基であり、メチレン、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンである。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に 1 個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 6 個の直鎖状または分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、  
5 ビニレン、プロペニレンまたはブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数 2 ~ 3 個の直鎖状のアルケニレン基であり、ビニレンまたはプロペニレンである。

「アルキル」は、炭素数 1 ~ 8 個の直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、  
10 sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。

R<sup>1</sup> の定義中のアルキルとしては、分枝状のアルキルが好ましく、特に、炭素数 3 ~ 8 個の分枝状のアルキル基（例えば、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシ  
15 ル等）が好ましい。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> の定義中のアルキルとしては、炭素数 1 ~ 8 個の直鎖状のアルキル基（メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど）が好ましい。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に 1 個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 8 個の直鎖状または分枝状のアルケニル基を意味し、例えば、ビニル、  
20 1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アルキニル」とは、上記「アルキル」に 1 個またはそれ以上の三重結合を有する炭素数 2 ~ 8 個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、  
25 2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数 3 ~ 10 の環状飽和炭化水素基を意味し、例え

ば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。特に、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましい。

「シクロアルケニル」は、炭素数 3 ～ 10 の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロベニル（例えば、1-シクロプロベニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「アラルキル」とは、1 ～ 3 個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「ハロゲン化アルキル」とは、1 以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数 1 ～ 3 のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「非芳香族ヘテロ環式基」とは、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を少なくとも 1 以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピ

ロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-  
5 ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「アラルキル」のアルキル部分、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、  
10 「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「非芳香族ヘテロ環式基」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

「アラルキル」のアリール部分、「アリール」、「ヘテロアリール」、「芳香族ヘテロ環」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる1～4個の置換  
15 基で任意の位置（例えば、オルト、メタおよび／またはパラ）が置換されていてもよい。

「アラルキル」のアリール部分およびアルキル部分、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、  
20 「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」の置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロゲン化アルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル  
25 等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロブ

ロベニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキサロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が挙げられる。

15    なお、式(I)で示される化合物のA環の定義における「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」の置換基には、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $R^1$ は前記と同意義である)で示される基以外にも、上記に例示した置換基も含まれる。

20    「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル(例えば、メチル、エチル、ジメチル等)、アルコキシアリル(例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等)、アラキル(例えば、ベンジル、トリチル等)、ヒドロキシ等が挙げられる。

25    Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノであるが、好ましくは、ヒドロキシである。

pは0~2を表わすが、特にp=1が好ましい。

- 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基としては、例えば、式： $-R^1$ 、式： $-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH(OH)-R^1$ 、式： $-S-R^1$ 、式： $-SO-R^1$ 、式： $-SO_2-R^1$ 、式： $-SO_2NH-R^1$ 、式： $-NHCO-R^1$ 、式： $-CONH-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CO-R^1$ 、式： $-C_2H_4-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH(OH)-CH_2-R^1$ 、式： $-S-CH_2-R^1$ 、式： $-SO-CH_2-R^1$ 、式： $-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-NH-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-O-CH_2-R^1$ 、式： $-NH-CH_2-R^1$ 、式： $-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CONH-CH_2-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 、式： $-CO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH(OH)-R^1$ 、式： $-CH=CH-S-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-R^1$ 、式： $-CH=CH-NH-SO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-NH-R^1$ 、式： $-CH=CH-NHCO-R^1$ 、式： $-CH=CH-CONH-R^1$ 、式： $-CH=CH-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CH=CH-CO-R^1$ 、式： $-CH_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-R^1$ 、式： $-CH_2-S-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHSO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-R^1$ 、式： $-CH_2-NH-R^1$ 、式： $-CH_2-NHCO-R^1$ 、式： $-CH_2-CONH-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-R^1$ 、式： $-CH(OH)-CH=CH-R^1$ 、式： $-S-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2NH-CH=CH-R^1$ 、

- 式： $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CONH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{R}^1$ 、式：
- 5  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式：
- 15  $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式：
- 25  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}$

- 5  $H_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-CH_2-R^1$ または式： $-CH=CH-CO-CH_2-R^1$ （式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。）で示される基等が挙げられる。

- 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $R^1$ は前記と同意義である。）で示される基として好ましいのは、① $Z^1$ が単結合またはアルキレンである場合、② $Z^1$ が単結合である場合、③ $Z^2$ が単結合、アルキレン、 $-SO_2$   
 10  $-$ または $-O-$ である場合、④ $Z^2$ が単結合、アルキレンまたは $-O-$ である場合、⑤ $Z^2$ がアルキレンまたは $-O-$ である場合、⑥ $Z^3$ が単結合またはアルキレンである場合、⑦ $R^1$ が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである場合、⑧ $R^1$ が置換されていてもよい分枝状のアルキル、置  
 15 換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである場合、⑨ $R^1$ が置換されていてもよい分枝状のアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい  
 20 非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである場合、⑩ $R^1$ が置換されていてもよいアリールである場合またはそれらの組み合わせである。

- 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $R^1$ は前記と同意義である。）で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、2-フルオロフェ  
 25 ニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、

- ル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-ブロモフェニル、4-ビフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ブロモフェニル)エチル、2-(4-ビフェニル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、ベンゼンスルフェニル、4-フルオロベンゼンスルフェニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-ク



- ロロフェニルチオ、2,4-ジフルオロフェニルチオ、2,6-ジフルオロフェニルチオ、  
2,5-ジフルオロフェニルチオ、3,4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチ  
オ、3-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、  
4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-ブロモフェニルチオ、  
5 4-ピフェニルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキ  
シ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロ  
ロフェノキシ、2,4-ジフルオロフェノキシ、2,6-ジフルオロフェノキシ、2,5-ジフ  
ルオロフェノキシ、3,4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフ  
ルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェ  
10 ノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、  
ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾ  
イル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2,4-ジフ  
ルオロベンゾイル、2,6-ジフルオロベンゾイル、2,5-ジフルオロベンゾイル、3,4-  
ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、  
15 4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾ  
イル、4-ブロモベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、  
フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフエン-3-イル)メチル、2-ピコリル、  
3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリ  
ジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル、ベンジルオキシ、2-  
20 フェニルエトキシ、メチル、エチル、イソプロピル、イソペンチル、メトキシ、  
エトキシ、イソプロポキシ、イソペントキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシル  
メチル、シクロヘキシルメトキシ、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、  
4-トリフルオロベンジルオキシ、2,4-ジフルオロベンジルオキシ、2-ナフチルメ  
トキシ等が挙げられる。
- 25 特に好ましい具体例としては、フェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-  
フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、

4-クロロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、

5 2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、

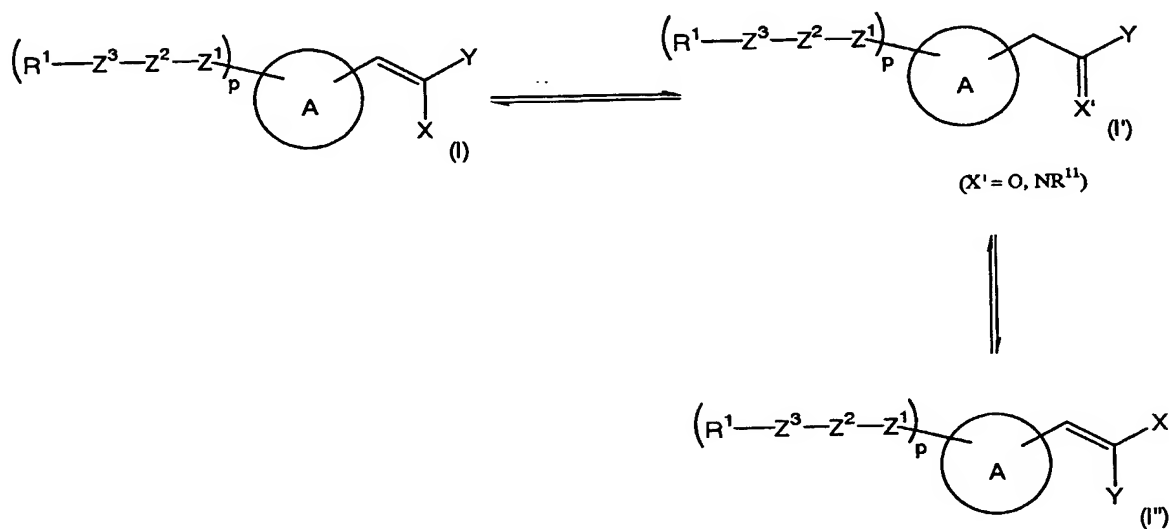
10 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ブロモフェニル)エチル、2-(4-ヒフェニル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、ベンゼンスルフェニル、4-フルオロベンゼンスルフェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、メチル、エチル、イソプロピル、イソペンチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソペントキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメトキシ、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、4-トリフルオロベンジルオキシ、2,4-ジフルオロベンジルオキシ、2-ナフチルメトキシ等が挙げられる。

25

さらに好ましい具体例としては、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、2-

- フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、ベンゼンスルフェニル、4-フルオロベンゼンスルフェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、メチル、エチル、イソプロピル、イソペンチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソペントキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメトキシ、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、4-トリフルオロベンジルオキシ、2,4-ジフルオロベンジルオキシ、2-ナフチルメトキシ、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル等が挙げられる。

- 式 (I) で示される化合物 (Z が水素の場合) は、通常、溶液中等で以下に示す化学平衡を取り得る。以下に例を示す。



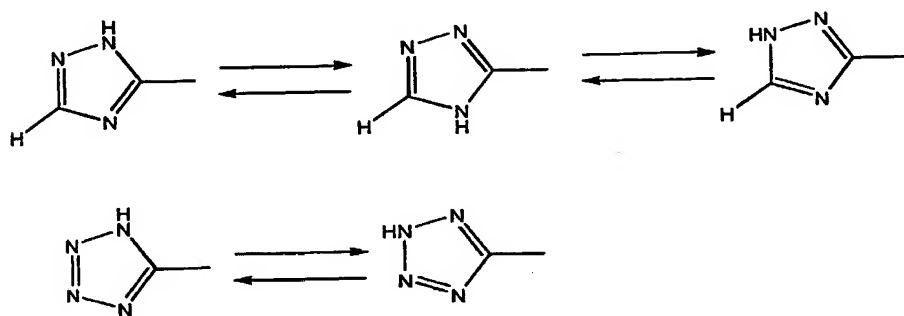
(式中、Aは置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；Xはヒドロキシまたは置換

- されていてもよいアミノ；Yは $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子； $R^3$ は酸素原子、硫黄原子または $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、
- 5  $-S(=O)_q-R^6-R^7$  ( $R^6$ は酸素原子または $N-R^7$ ； $R^7$ はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $q$ は1または2を表わす)、 $-S(=O)_q-R^8$  ( $R^8$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $q$ は前記と同意義である)、 $-P(=O)$
- 10  $(OR^9)_2$  ( $R^9$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリール； $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン； $Z^2$ は単結合、アルキレン、アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、
- 15  $-CONR^{10}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ または $-CO-$ ； $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^1$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されてい
- 20 てもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール； $p$ は0

～2 (p=2 のとき、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は、それぞれ異なっているとしてもよい)； $R^{1,1}$ は水素またはイミノ基上の置換基（アルキル、アルコキシアルキル、アシルまたはアラルキル）である。）

- 上記の化学平衡において、化合物（I'，但し、 $Z=O$ ）は化合物（I，但し、 $X=OH$ ）のケト体であり、また化合物（I''）と化合物（I）は、式： $-C(Z)=C(X)Y$ のオレフィン部分において互いに、シス体・トランス体の関係にある。これらの化合物を含めて化合物（I）の理論上可能なすべての互変異性体および幾何異性体は、本発明の範囲内である。以下、本明細書においては、化合物（I）およびそのすべての互変異性体、幾何異性体を総称して、単に化合物（I）
- 10 ということもある。なお、NMR 測定時（ $CDCl_3$ ,  $d_6$ -DMSO 中）においても上記互変異性体が混在しているが、主としては（I）型であるため、後述の実施例における NMR データの大部分は、上記（I）型の値を記載する。

- また、「芳香族ヘテロ環」や「ヘテロアリール」の中にも互変異性体が存在する。例えば、トリアゾリル、テトラゾリル等においても以下の互変異性体を生じるが、特に特定の構造に限定したものではない。すべて本発明に包含される。
- 15



- プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物（式（I）で示される化合物）の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当な
- 20 プロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

HIVは無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIVにより引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。

- 5 これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

式 (I) で示される化合物がカルボキシを有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

- 15 式 (I) で示される化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{10}H_{21}$ 、 $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

- 式 (I) で示される化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$ 、 $-NHC(=$

O) -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>等が挙げられる。

式(I)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また式(I)で示される化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

「阻害」なる用語は、式(I)で示される化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上または治療上有害ではないことを意味する。

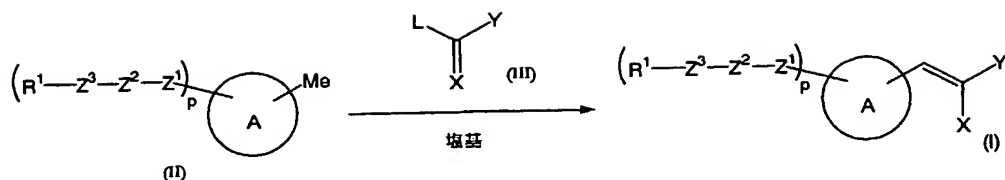
式 (I) で示される化合物の代表的な一般的製造法 (合成ルート [A] ~ [I]) を以下に説明する。

式 (I) で示される化合物は新規芳香族ヘテロ環誘導体であり、該芳香族ヘテロ環 (A 環) として、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、  
5 トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、  
チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、フラザン  
またはピラジン等の単環芳香族ヘテロ環や、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、  
ベンズイミダゾール、ジベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、キノキサリン、シ  
10 ンノリン、キナゾリン、キノリン、フタラジン、イソキノリン、プリン、プテリ  
ジン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、インドール、イソインド  
ールまたはフェナジン等の縮合芳香族ヘテロ環が挙げられる。これらの芳香族ヘ  
テロ環化合物は、芳香族性を示す化合物一般について知られている反応や、各芳  
香族ヘテロ環に特有の反応を用いて、各種の官能基を導入することができる。ま  
15 た、所望の置換基を有した芳香族ヘテロ環化合物を合成することもできる。例え  
ば、各種芳香族ヘテロ環化合物に関する一般的な有機合成について (1) Alan  
R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan  
R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S  
CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS 等を参考に  
20 することができる。式 (I) で示される化合物は、以下に示すように、市販の芳香  
族ヘテロ環化合物またはその誘導体に、周知の化学反応を適用することにより容  
易に合成し得る。

芳香族ヘテロ環化合物への式:  $-C(H)=C(X)Y$  (式中、X および Y は前記と同意義である) で示される基の導入については、以下の合成ルート [A] で  
25 おこなうことができる。

合成ルート [A]





- (式中、A環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；Z<sup>1</sup>およびZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン；Z<sup>2</sup>は単結合、アルキレン、アルケニレン、-CH(OH)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>CO-、-CONR<sup>10</sup>-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-または-CO-；R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；pは0~2（p=2のとき、式：-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup>で示される基は、それぞれ異なってもよい）；Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノ；Yは-C(=R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>（R<sup>2</sup>は酸素原子または硫黄原子；R<sup>3</sup>は酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>5</sup>；R<sup>4</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラールキル；R<sup>5</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラールキル、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす）、-S(=O)<sub>q</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>（R<sup>6</sup>は酸素原子またはN-R<sup>7</sup>；R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラールキル；qは1または2を表わす）、-S(=O)<sub>q</sub>-R<sup>8</sup>（R<sup>8</sup>は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル

ル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル；  
 $q$  は前記と同意義である）、 $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$  はそれぞれ独立して  
 水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換さ  
 れていてもよいヘテロアリール； $L$  は脱離基（例えば、ハロゲンまたは  $OR^{12}$   
 5 ( $R^{12}$  はアルキル等）等）である。）

(1) 式 (I) で示される化合物の  $X$  が  $OH$  の場合

メチル基を有する芳香族ヘテロ環誘導体（式 (II) で示される化合物）は、①  
 市販されている化合物を使用するか、②芳香族ヘテロ環化合物に Friedel-Crafts  
 反応をおこなう等により得ることができる。

10 例えば、式 (II) で示される化合物に、好ましくは塩基存在下で、式 (III) で  
 示される化合物を反応させることにより、式 (I) で示される化合物を得ることが  
 できる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチルエー  
 テル等が挙げられる。塩基としては、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブ  
 15 トキシド、リチウムビストリメチルシリルアミド (LHMDS)、ブチルリチウム  
 (*n*-BuLi) 等が挙げられる。反応温度は、約  $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $-70 \sim 60^\circ\text{C}$  である。

式 (III) で示される化合物としては、例えば、シュウ酸ジメチル（ジエチル）、  
 メチル（エチル）オキサリルクロリド、2-トリチル-2*H*-テトラゾール-5-カルボン  
 20 酸 エチルエステル、1-トリチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエ  
 ステル、1-トリチルイミダゾール-2-カルボン酸 エチルエステル、2-トリチル-2*H*-  
 テトラゾール-5-カルボン酸 メチルエステル、1-トリチル-1*H*-1,2,4-トリアゾー  
 ル-3-カルボン酸 メチルエステル、1-トリチルイミダゾール-2-カルボン酸 メチ  
 ルエステル、2-テトラヒドロピラニル-2*H*-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエ  
 25 ステル、1-テトラヒドロピラニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチル  
 エステル、1-テトラヒドロピラニルイミダゾール-2-カルボン酸 エチルエステル、

2-テトラヒドロピラニル-2*H*-テトラゾール-5-カルボン酸 メチルエステル、1-テ  
トラヒドロピラニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-  
テトラヒドロピラニルイミダゾール-2-カルボン酸 メチルエステル、無水フタル  
酸、オルトメトキシベンゾイルクロリド、チアゾール-2-カルボン酸 エチルエス  
5 テル、チアゾール-2-カルボン酸 メチルエステル等が挙げられる。

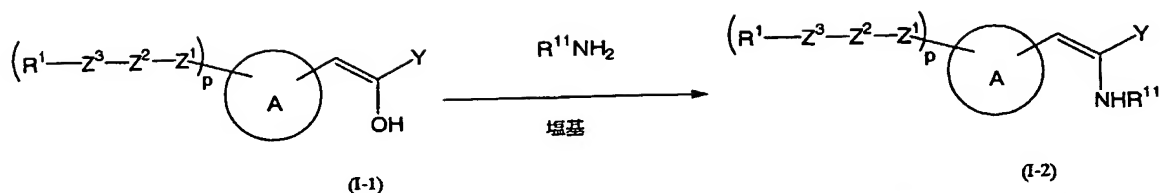
式 (II) で示される化合物の具体例としては、2-メチルピリジン、6-ベンジル  
オキシ-2-メチルピリジン、5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン、4-ベンジルオキ  
シ-2-メチルピリジン、3-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン、6-ベンジル-2-メチ  
ルピリジン、5-ベンジル-2-メチルピリジン、4-ベンジル-2-メチルピリジン、3-  
10 ベンジル-2-メチルピリジン、6-(2-フェニル)エチル-2-メチルピリジン、5-(2-フェ  
ニル)エチル-2-メチルピリジン、4-(2-フェニル)エチル-2-メチルピリジン、3-(2-  
フェニル)エチル-2-メチルピリジン、6-シクロヘキシルメトキシ-2-メチルピリジ  
ン、5-シクロヘキシルメトキシ-2-メチルピリジン、4-シクロヘキシルメトキシ-2-  
メチルピリジン、3-シクロヘキシルメトキシ-2-メチルピリジン、6-イソペントキ  
15 シ-2-メチルピリジン、5-イソペントキシ-2-メチルピリジン、4-イソペントキシ-  
2-メチルピリジン、3-イソペントキシ-2-メチルピリジン、6-(2-フェニル)エチル  
オキシ-2-メチルピリジン、5-(2-フェニル)エチルオキシ-2-メチルピリジン、4-(2-  
フェニル)エチルオキシ-2-メチルピリジン、4-ベンジルオキシ-2-メチリキノリン、  
3-(2-フェニル)エチルオキシ-2-メチルピリジン、5-ベンジル-2-メチルフラン、2-  
20 メチル-5-(4-メチルベンジル)フラン、2-メチル-5-(4-メトキシベンジル)フラン、  
2-メチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン、2-メチル-5-(4-クロロベンジル)フラン、  
2-メチル-5-(3-メチルベンジル)フラン、2-メチル-5-(3-メトキシベンジル)フラン、  
2-メチル-5-(3-フルオロベンジル)フラン、2-メチル-5-(3-クロロベンジル)フラン、  
3-メチル-1-ベンジル-5-エトキシカルボニルピロール、2-メチル-1-(4-フルオロベ  
25 ンジル)ピロール、3-メチル-1-(4-フルオロベンジル)ピロール、3-メチル-1-ベンジ  
ル-5-(2-メトキシカルボニルビニル)ピロール、2-メチル-1-ベンジル-(2-カルボキ

シルエチル)ピロール、3-メチル-1-ベンゼンスルホニル-4-(4-フルオロベンジル)ピロール、3-メチル-1-ベンジルピロール、2-メチル-5-(4-フルオロベンジル)ピロール等が挙げられる。

- なお、Yが $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子； $R^3$ は $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 5    アルキル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラ
- 10    ルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)である式(I)で示される化合物は、Yが $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子； $R^3$ は酸素原子； $R^4$ は水素である)である式(I)で示される化合物と $R^4R^5NH$ を通常のペプチド合成の手法を用いて縮合させることにより合成することができる。この縮合は、例えば、
- 15    HOBT および WSCD (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)の存在下で行うことができる。

- また、Yが $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)である式(I)で示される化合物は、式(III)で示される化合物として、Phenoxycarbonylphosphonic acid diethyl ester (PhO
- 20    OC-PO(OEt)<sub>2</sub>)を使用し、合成ルート[A]同様の反応を行うことにより、Yが $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$ はエチルである)である式(I)で示される化合物を合成し、次いでトリメチルシリルブロマイド(TMSBr)等を用いて加水分解することにより得ることができる。

- (2) 式(I)で示される化合物のXが置換されていてもよいアミノ( $NHR^1$ )
- 25    <sup>1</sup>)の場合



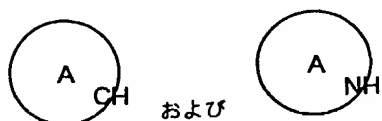
(式中、A、 $R^1$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、Y、およびpは前記と同意義； $R^{11}$ はアルキル、アルコキシアルキル、アシルまたはアラルキルである)

例えば、上記化合物(I-1)に、式： $R^{11}\text{NH}_2$  (式中、 $R^{11}$ はアルキル (例えば、メチル、エチル等)、アルコキシアルキル (例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等)、アシル (例えば、ホルミルアセチル等) またはアラルキル (例えば、ベンジル等) である) で示される化合物またはその酸付加塩を反応させることにより、化合物(I-2)を得ることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。反応温度は約100～1000℃、好ましくは室温～1000℃である。

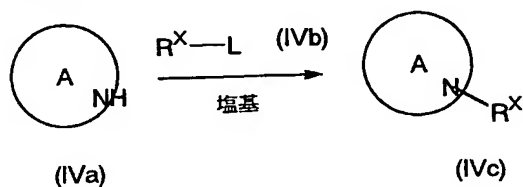
芳香族ヘテロ環化合物への式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $R^1$  は前記と同意義である) で示される基の導入については、以下の合成ルート[B]～[I]等でおこなうことができる。

15 なお、



は、それぞれ、芳香族ヘテロ環を構成する炭素原子、窒素原子、およびそれらの原子に結合している水素原子を表す。

20 合成ルート[B]



(式中、Aは置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；式： $-R^x$ で示される基は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン； $Z^2$ は単結合、アルキレン、アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ または $-CO-$ ； $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアラ

5     $R^1$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、

10    置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである）で示される基；Lは脱離基（例えば、ハロゲン等）である。）

例えば、式(IVa)で示される化合物に、所望により塩基存在下、式(IVb)で示される化合物または、 $R^x$ として導入され得るイソシアネート類等を反応させて、

15    式(IVc)で示される化合物を得ることができる。

塩基としては、NaH、 $K_2CO_3$ 等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等が挙げられる。

式(IVb)で示される化合物としては、各種スルホニルクロリド（例えば、（置換）ベンゼンスルホニルクロリド、2-チオフェンスルホニルクロリド、（置換）

20    アミノスルホニルクロリド、アルキルスルホニルクロリド等）、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨードメチル、臭化ブチル、臭化シクロプロピル等）、ハロゲン化アラ

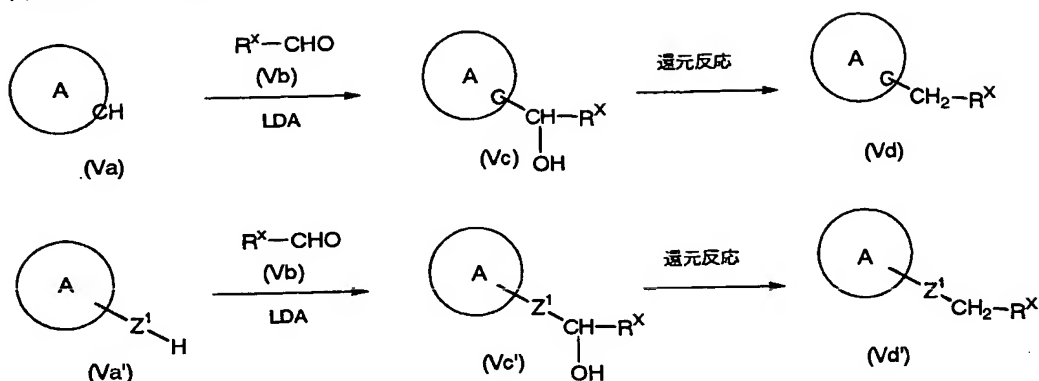
25    ルキル（例えば、（置換）ベンジルクロリド、ピコリルクロリド、ナフチルクロリド、ビフェニルメチルクロリド等）、カルバモイルクロリド（例えば、ジメチルカルバモイルクロリド等）またはハロゲン化アシル（例えば、4-フルオロベンゾイルクロリド等）等が挙げられる。

イソシアネート類としては、（置換）アリールイソシアネート（例えば、フェ

ニルイソシアネート等)等が挙げられる。

反応温度は、約 $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

### 合成ルート[C]



(式中、Aは前記と同意義；式： $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{\text{X}}$ で示される基、式： $-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{X}}$ で示される基、式： $-\text{Z}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{\text{X}}$ で示される基、および式： $-\text{Z}^1-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{X}}$ で示される基は、式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$  (式中、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ および $\text{R}^1$ は前記と同意義である)で示される基である。)

10 例えば、式(Va)または式(Va')で示される化合物に塩基(例えば、 $n\text{-BuLi}$ 、LDA等)を反応させてリチオ化し、次に式(Vb)で示されるアルデヒドを反応させ、式(Vc)または式(Vc')で示される化合物を得ることができる(Tetrahedron Letters, 1979, 51, p469)。LDAは、市販のものを用いても、 $n\text{-BuLi}$ と $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ により反応時に調製して用いてもよい。

15 反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等が挙げられる。式(Vb)で示される化合物としては、(置換)ベンズアルデヒド(例えば、ベンズアルデヒド、4-フルオロベンズアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、2,4-ジフルオロベンズアルデヒド、4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド等)、アルカナール(例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、イソバレルアルデヒド等)、フルフラール、3-フランアルデヒド、2-チオフェンアルデヒド、3-チオフェンアルデヒド等が挙げられる。反応温度は、約 $-1$

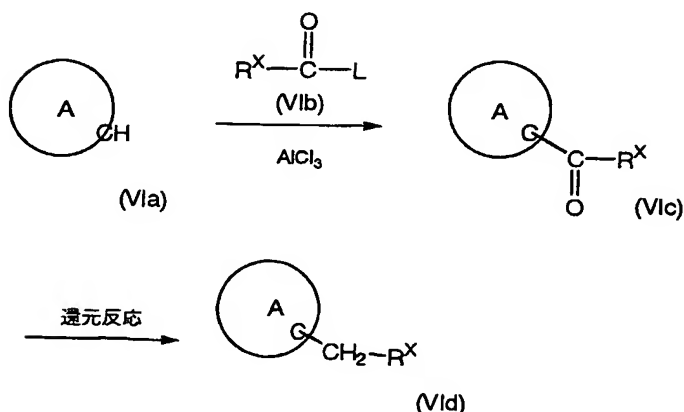
20

00～100℃、好ましくは－70～50℃である。

還元反応により、式(Vc)または式(Vc')で示される化合物から、式(Vd)または式(Vd')で示される化合物を得ることができる。還元反応としては、①トリメチルクロロシランおよびヨウ化ナトリウムを－20～50℃で反応させる方法(Tetrahedron, 1995, 51, p11043)、②フェニルクロロチオノフォーマートでチオエステルに誘導後、トリブチルチンハイドライド、AIBN(アゾジイソブチロニトリル)とトルエン等の溶媒中で加熱することによりラジカル的に還元する方法(J.Org.Chem., 1993, 58, p2552)等が挙げられる。

式(Vb)で示されるアルデヒドのかわりに、ケトン(例えば、式： $R^x - (C=O) - Me$ で示される化合物等)も使用することができる。この場合、上記の式： $-C(OH)H - R^x$ で示される基や式： $-CH_2 - R^x$ で示される基の代わりに、式： $-C(OH)Me - R^x$ で示される基や式： $-CHMe - R^x$ で示される基を導入することができる。

#### 15 合成ルート[D]

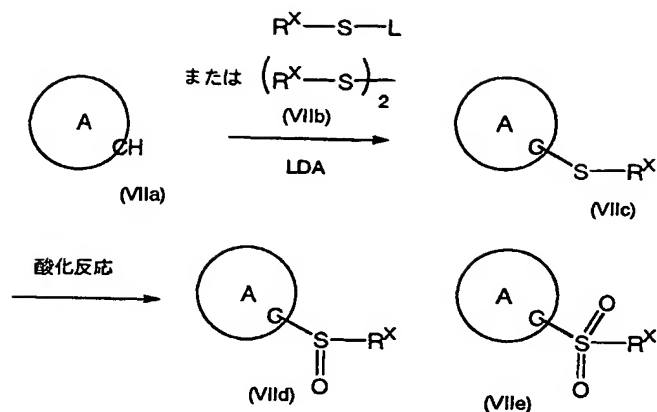


(式中、Aは前記と同意義；式： $-CO - R^x$ で示される基および式： $-CH_2 - R^x$ で示される基は、式： $-Z^1 - Z^2 - Z^3 - R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $R^1$ は前記と同意義である)で示される基；Lは脱離基(例えば、ハロゲンまたは $-O(C=O)R^{13}$ ( $R^{13}$ はアルキル等)等)である。)



- 式 (VIa) で示される化合物に Friedel-Crafts 反応を行い、式 (VIb) で示される化合物を反応させることにより、式 (VIc) で示される化合物を合成することができる。Friedel-Crafts 反応は、ルイス酸存在下におこなうが、反応時に使用するルイス酸の種類を選択することによって、所望の位置に式： $-(C=O)-R^x$  で示される基を導入することができる。例えば、 $A^1$  がピロールである場合は、塩化アルミニウムを用いると 3 位に、 $BF_3/ether$  を用いると 2 位に、アシル基を導入することができる。式 (VIb) で示される化合物としては、アセチルクロライド、無水酢酸、シクロヘキシルカルボニルクロライド、(置換)ベンゾイルクロライド (例えば、4-フルオロベンゾイルクロライド、4-フルオロベンゾイルプロマイド、4-クロロベンゾイルクロライド、2,4-ジフルオロベンゾイルクロライド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド等) 等が挙げられる。反応溶媒としては、二硫化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン等が挙げられる。反応温度は、約  $-100 \sim 100^\circ C$ 、好ましくは  $-50 \sim 50^\circ C$ 、さらに好ましくは  $-20 \sim 30^\circ C$  である。
- 15 還元反応により、式 (VIc) で示される化合物から、式 (VIId) で示される化合物を得ることができる。還元反応としては、①トリエチルシラン ( $Et_3SiH$ ) を用いる方法 (J.Org.Chem., 1978, 43, p374) や、②塩化アルミニウム存在下、式 (VIc) で示される化合物をボラン・tert-ブチルアミン コンプレックスで還元する方法等が挙げられる。
- 20 反応溶媒としては、塩化メチレン、エーテル等が挙げられる。反応温度は、約  $-100 \sim 100^\circ C$ 、好ましくは  $-30 \sim 30^\circ C$  である。

#### 合成ルート [E]



(式中、Aは前記と同意義；式： $-\text{S}-\text{R}^x$ で示される基、式： $-\text{SO}-\text{R}^x$ で示される基、および式： $-\text{SO}_2-\text{R}^x$ で示される基は、式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$  (式中、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ および $\text{R}^1$ は前記と同意義である) で示される基；Lは

5 ハロゲン等である。)

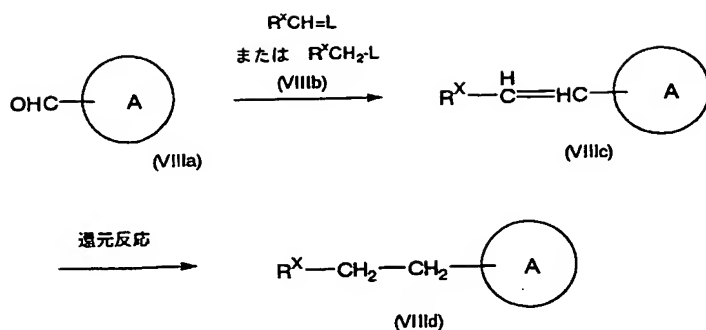
合成ルート[C]と同様に芳香族ヘテロ環をリチオ化した後、式(VIIb)で示される化合物を反応させ、スルフェニル体(式(VIIc)で示される化合物)を得る。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等が挙げられる。反応温度は、約 $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-70 \sim 50^\circ\text{C}$ である。式(VIIb)

10 で示される化合物としては、ジスルフィド(例えば、(置換)ジフェニルジスルフィド、ジメチルジスルフィド等)、(置換)フェニルスルフェニルクロライド(例えば、4-フルオロフェニルスルフェニルクロライド等)等が挙げられる。

得られたスルフェニル体(式(VIIc)で示される化合物)の酸化反応によって、酸化段階の異なるスルフィニル体(式(VIIId)で示される化合物)、スルホニル

15 体(式(VIIe)で示される化合物)を得る。酸化剤としては、オキシソ、 $m$ -クロロ過安息香酸等を用いる。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられる。反応温度は、約 $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 、さらに好ましくは $-20 \sim 30^\circ\text{C}$ である。

20 合成ルート[F]



- (式中、Aは前記と同意義；式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^x$ で示される基および式： $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^x$ で示される基は、式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$ （式中、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ および $\text{R}^1$ は前記と同意義である）で示される基；Lは $-\text{P}(=\text{O})(\text{OEt})_2$ または $=\text{PPh}_3$ 等である。)

ホルミル基を有する芳香族ヘテロ環誘導体（式（VIIIa）で示される化合物）は、①市販されている化合物を使用するか、②芳香族ヘテロ環化合物に Vilsmeier 反応や Reimer-Tiemann 反応等によりホルミル基を導入することにより得ることができる。

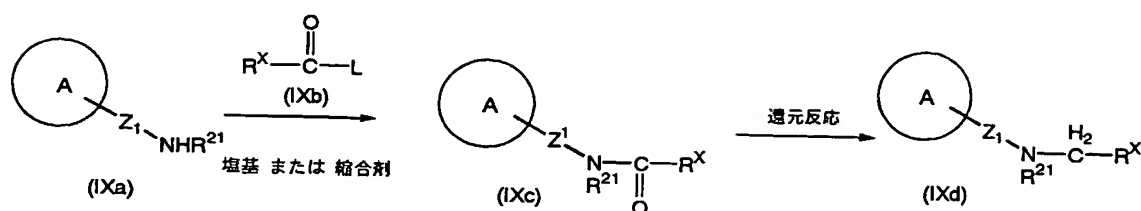
- 10 式（VIIIa）で示される化合物に、所望により塩基存在下、式（VIIIb）で示される化合物を反応させ、Wittig 反応または Horner-Emmons 反応等を行うことにより、オレフィン体（式（VIIIc）で示される化合物）を得ることができる。

- 式（VIIIb）で示される化合物としては、イリド化合物（例えば、（カルベトキシ）トリフェニルホスホラン等）、ホスホリル化合物（例えば、メチル ジエチルホスフォノアセテート、ジエチルベンジルホスホネート等）等が挙げられる。反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等が挙げられる。反応温度は、約 $-100 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ である。

- 20 オレフィン体（式（VIIIc）で示される化合物）を還元することにより、式（VIId）で示される化合物を得ることができる。還元方法としては、接触還元等が挙げられる。触媒としては、パラジウムカーボン等が挙げられる。反応溶媒としては、

テトラヒドロフラン (THF)、エタノール等が挙げられ、好ましくは、エタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である。反応温度は、約  $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 30^{\circ}\text{C}$  である。

## 5 合成ルート[G]



(式中、Aおよび $Z^1$ は前記と同意義；式： $-R^X$ で示される基および式： $-CH_2-R^X$ で示される基は、式： $-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^3$ および $R^1$ は前記と同意義である）で示される基；Lは脱離基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-O(C=O)R^{14}$ （ $R^{14}$ はアルキル等）等）である）

本ルートは、 $Z^2$ が $-NR^{10}CO-$ または $-NR^{10}-$ （ $R^{10}$ は前記と同意義である）である式(I)で示される化合物の製造法である。

アミノ基を有する芳香族ヘテロ環誘導体（式(IXa)で示される化合物）は、  
①市販されている化合物を使用する、②対応するハロゲン体に $R^{10}NH_2$ を反応させるまたは③ニトロ化反応によりニトロ基を導入し、次いで還元する等により容易に得ることができる。

例えば、式(IXa)で示される化合物に、好ましくは塩基存在下で、式(IXb)で示される化合物を反応させることにより、式(IXc)で示される化合物を得ることができる（新実験化学講座 14 巻 1787 頁(1978)；Synthesis p852-854 (1986)；新実験化学講座 22 巻 115 頁 (1992)）。また、式(IXb)で示される化合物がカルボン酸である場合は、縮合剤等を用いて縮合反応をすることにより、式(IXc)で示される化合物を合成することができる。

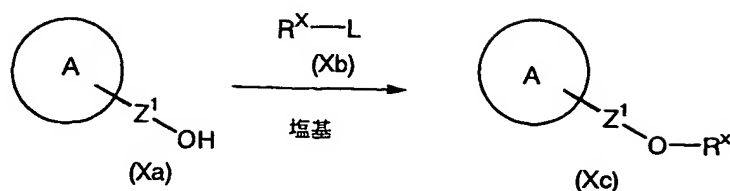
反応溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等が挙げられる。

塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。縮合剤としては、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、EDC等が挙げられる。反応温度は、約 $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-70 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

式（IXc）で示される化合物を還元することにより、式（IXd）で示される化合物を得ることができる。還元方法は、リチウムアルミニウムハイドライドやボランメチルスルフィドコンプレックス等を用いておこなうことができる。

上記合成ルート[G]において、式： $\text{R}^{\times}(\text{C}=\text{O})\text{L}$ で示される化合物を用いる代わりに、式： $\text{R}^{\times}(\text{SO}_2)\text{L}$ （式中、 $\text{R}^{\times}$ は前記と同意義；Lはハロゲン等）で示される化合物を用いることにより、スルホンアミド体（ $\text{Z}^2$ が $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-$ である式（I）で示される化合物）を合成することができる。また、原料としてカルボキシル基等を有する芳香族ヘテロ環化合物（式： $-\text{NHR}^{10}$ で示される基が式： $-\text{COL}$ （式中、Lは脱離基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ （ $\text{R}^{14}$ はアルキル等）等）である）で示される基である式（IXa）で示される化合物）が入手または合成できる場合は、式（IXb）で示される化合物の代わりに式： $\text{R}^{\times}\text{NH}_2$ で示される化合物を用いて上記合成ルート[G]と同様に縮合等を行うことによって、式（IXc）および式（IXd）で示される化合物のNHとC=Oが逆転した化合物（ $\text{Z}^2$ が $-\text{CONR}^{10}-$ である式（I）で示される化合物）を合成することができる。また、原料として式： $-(\text{SO}_2)\text{L}$ （Lはハロゲン等）で示される基を有する芳香族ヘテロ環化合物が入手または合成できる場合は、式： $\text{R}^{\times}\text{NH}_2$ で示される化合物を用いてスルホンアミド体（上記スルホンアミド体のNHと $\text{SO}_2$ が逆転した化合物（ $\text{Z}^2$ が $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ である式（I）で示される化合物））を得ることができる。

合成ルート[H]



(式中、AおよびZ<sup>1</sup>は前記と同意義；Lはハロゲン；式：-R<sup>x</sup>で示される基は式：-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup>（式中、Z<sup>3</sup>およびR<sup>1</sup>は前記と同意義である）で示される基である）

5      本ルートは、Z<sup>2</sup>が-O-である式(I)で示される化合物の製造法である。

式(Xa)で示される化合物としては、6-ヒドロキシ-2-メチルピリジン、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン、4-ヒドロキシ-2-メチルピリジン、3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン、8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン、7-ヒドロキシ-2-メチルキノリン、6-ヒドロキシ-2-メチルキノリン、5-ヒドロキシ-2-メチルキノリン、4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン、3-ヒドロキシ-2-メチルキノリン、8-ヒドロキシ-1-メチルイソキノリン、7-ヒドロキシ-1-メチルイソキノリン、6-ヒドロキシ-1-メチルイソキノリン、5-ヒドロキシ-1-メチルイソキノリン、4-ヒドロキシ-1-メチルイソキノリン、3-ヒドロキシ-1-メチルイソキノリン、8-ヒドロキシ-3-メチルイソキノリン、7-ヒドロキシ-3-メチルイソキノリン、6-ヒドロキシ-3-メチルイソキノリン、5-ヒドロキシ-3-メチルイソキノリン、4-ヒドロキシ-3-メチルイソキノリン、1-ヒドロキシ-3-メチルイソキノリン、3-ヒドロキシ-2-メチルピラジン、5-ヒドロキシ-2-メチルピラジン、6-ヒドロキシ-2-メチルピラジン等が挙げられる。

塩基としては、NaH、NaOH、LiH、CaCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等が挙げられる。

20      反応温度は、室温～100℃で行うのが好ましく、反応溶媒は、DMF等が挙げられる。

式(Xb)で示される化合物としては、例えば、ベンジルブロミド、ベンジルクロリド、シクロヘキシルメチルブロミド、シクロヘキシルメチルクロリド、イソペンチルクロリド、イソペンチルブロミド、2-フェニルエチルクロリド、4-フルオロベンジルクロリド、4-フルオロベンジルブロミド、2-(4-フルオロフェニル)

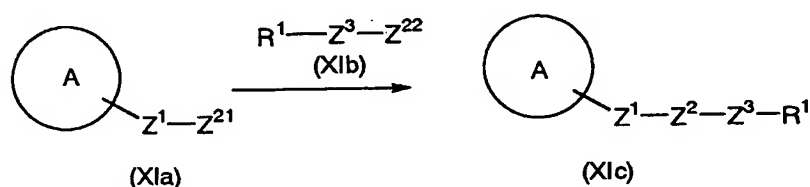
- エチルクロリド、2,4-ジフルオロベンジルクロリド、2,4-ジフルオロベンジルブロミド、イソプロピルクロリド、イソプロピルブロミド、ヨウ化メチル、4-トリフルオロメチルベンジルクロリド、4-トリフルオロメチルベンジルブロミド、2-ナフチルメチルクロリド、2-ナフチルメチルブロミド、3,5-ジフルオロベンジルクロリド、3,5-ジフルオロベンジルブロミド等が挙げられる。

また、芳香族ヘテロ環（A環）が、式： $-Z^1-SH$ （式中、 $R^x$ は前記と同意義である）で示される基を有する場合は、式（Xb）で示される化合物を反応させることにより、 $Z^2$ が $-S-$ である式（I）で示される化合物を合成することができる。

- 10 また、芳香族ヘテロ環（A環）が、式： $-Z^1-L$ （式中、 $Z^1$ は前記と同意義； $L$ はハロゲン等である）で示される基を有する場合は、式（Xb）で示される化合物の代わりに、式： $R^x-OH$ （式中、 $R^x$ は前記と同意義である）で示される化合物を反応させることによって、式（Xc）で示される化合物を得ることができる。

15

#### 合成ルート [I]

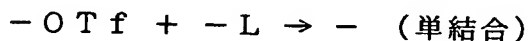
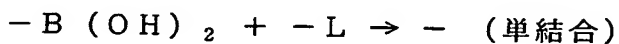
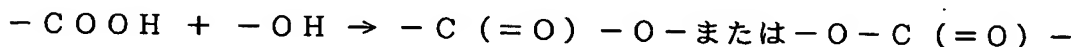
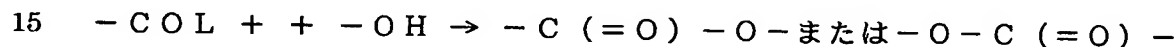
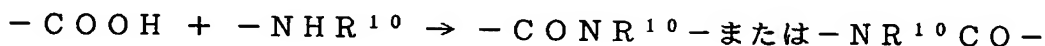
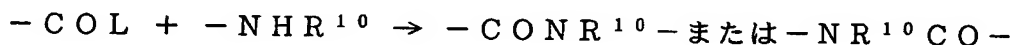
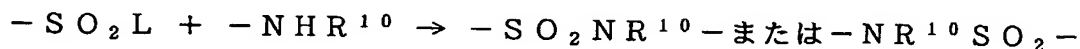
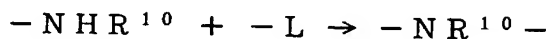
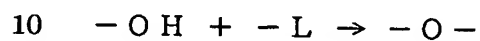
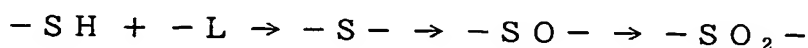
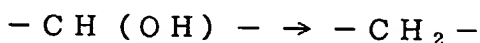
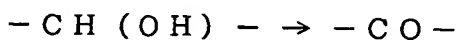
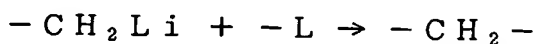
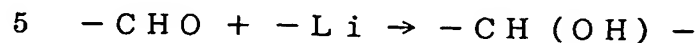
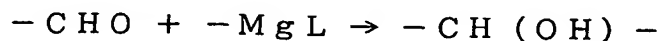
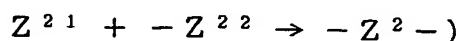


- （式中、 $A$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $R^1$ は前記と同意義； $Z^{2^1}$ 、 $Z^{2^2}$ 、 $Z^{4^1}$ 、および $Z^{4^2}$ はそれぞれ独立して、 $-CHO$ 、 $-CH_2Li$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2L$ 、  
 20  $-MgL$ 、 $-Li$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-OH$ 、 $-L$ 、 $-COOH$ 、 $-COL$ 、 $-B(OH)_2$ または $-OTf$ 等； $L$ はハロゲン等である）

上記の合成ルート [B] ~ [H] は、主に芳香族ヘテロ環上に置換基を直接入れる反応であるが、本合成ルート [I] によって、芳香族ヘテロ環上にすでに結合している官能基（例えば、式： $-Z^1-Z^{2^1}$ で示される基）に、さらなる反応

を行い、式 (XIc) で示される化合物を合成することができる。

例えば、 $Z^{21}$ と $Z^{22}$ の組合せにより、以下の $Z^2$ を形成することができる。(—



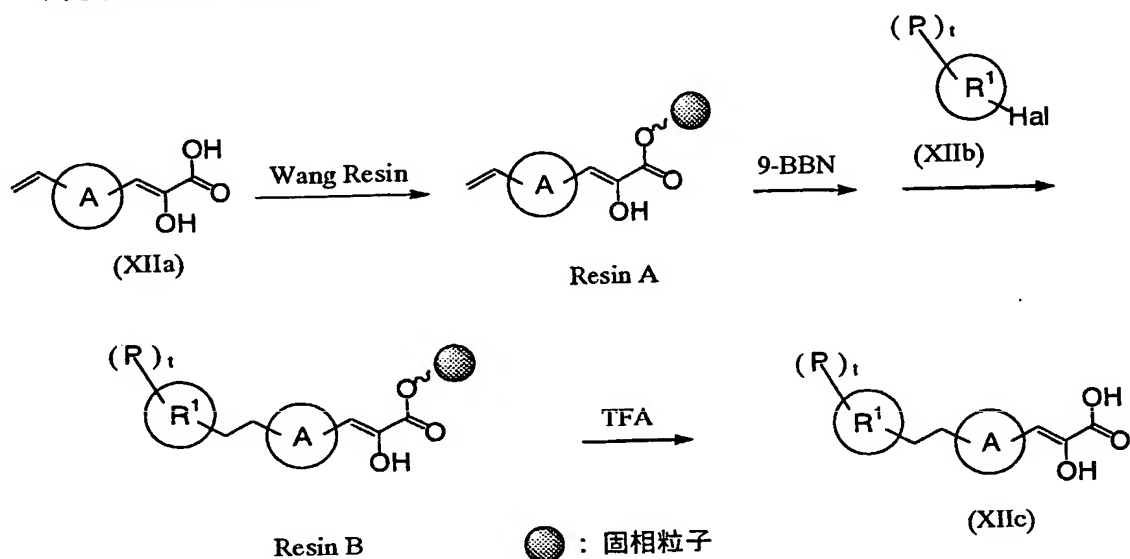
これらの反応は、よく知られた有機化学反応であり、通常の公知の方法、条件

20 (反応温度、溶媒等)に従って行うことができる。

上記の反応 [A] ~ [I] は、芳香族ヘテロ環誘導体の性質、置換基の導入の位置等に応じて、適宜、反応順序を入れ替えて行う。また、所望により当業者に周知の方法に従い、官能基に対して保護反応を行い、また反応後、脱保護を行えばよい。例えば、カルボニル基をアセタールで保護することや、カルボン酸をエステル残基で保護すること等が含まれる。



本発明化合物を製造するに際し、下記の固相合成を行うことができる。



(式中、H a l はハロゲン；A 環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；R<sup>1</sup> はヘテロアリールまたはアリール；P はヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ、アジド、アリール、アラルキル、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキサロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノまたはグアニジノ；t は 0 ～ 5 である)

まず、式 (XIIa) で示される化合物を、固相粒子 (例えば、Wang Resin) に結合させる。反応は、DMF 中 HOBt、N-メチルモルホリンおよび PyBop の存在下で行えばよい。得られた固相粒子を、DMF、水、メタノールおよび/または塩化メチレンで洗浄し、減圧下乾燥し、Resin A を得る。

次に、Resin A を THF 中 9-BBN 存在下、室温で攪拌し、その後炭酸カリウム水溶液を加え、さらに式 (XIIb) で示される化合物および  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  を加える。約  $50^\circ\text{C}$  で数時間～数十時間反応させ、その後、固相粒子を DMF、水、メタノールおよび/または塩化メチレンで洗浄し、Resin B を得る。

- 5      なお、式 (XIIb) で示される化合物は、市販の化合物を使用してもよいし、別途合成してもよい。本製法は、固相合成であるため、精製作業としては固相粒子の洗浄を行えばよく、実験操作としてもほとんどルーチンで行うことができ、短期間に多くの化合物を製造することができ、有用である。従って、多くの種類の置換基を有する式 (XIIb) で示される化合物を使用して本製法を行うことができる。
- 10      。

最後に、得られた Resin B を酸性溶液（例えば、TFA-塩化メチレン溶液など）中で攪拌し、Resin B から式 (XIIc) で示される化合物を切り出す。なお、本製法は工程数も少ないため、得られた式 (XIIc) で示される化合物の純度も高く、通常の液相合成で得られた化合物と同様に使用することができる。

- 15      なお、本固相合成は、いかなる A 環、 $\text{R}^1$ 、置換基 P、置換基数  $m$  であっても行うことができるが、特に、A 環がピリジンまたはピリミジンである場合が好ましい。また、 $\text{R}^1$  はアリール（特にフェニル）が好ましい。

- 固相合成の利点を生かして、A 環をピリジンまたはピリミジンに固定し、様々な種類の式 (XIIb) で示される化合物を使用し、 $\text{R}^1$  上に様々な置換基を有する
- 20      式 (XIIc) で示される化合物を作ることができる。

- また、本製法により、式 (XIIc) で示される化合物のライブラリーを製造することができる。この際、スプリット合成を利用してもよいし、パラレル合成で行ってもよい。ここで化合物のライブラリーとは、固相合成により製造された、共通の部分構造を有する、化合物の集合を意味する。式 (XIIc) で示される化合物の
- 25      共通の部分構造としては、式： $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{OH})\text{COOH}$  で示される基が A 環に置換している点、A 環と  $\text{R}^1$  が式： $-\text{C}_2\text{H}_4-$  で示される基を介して結合

している点を挙げることができる。このような共通の部分構造を有する化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有しており、それらの化合物を含有する医薬組成物は、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤、抗 HIV 用合剤として使用することができる。

- 5      また、本化合物のライブラリーは、高活性のインテグラーゼ阻害剤の探索のみならず、他の医薬用途の探索を目的としたスクリーニングにも使用することができる。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

- 10      式 (I) で示される化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。  
式 (I) で示される化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって式 (I) で示される化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防  
15      または治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV 等) に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗 HIV 薬等として有用である。

- また、式 (I) で示される化合物は、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗 HIV 薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、式 (I) で示される化合物と逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻  
20      害剤とを組み合わせる併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗 HIV 用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗 HIV 薬の抗 HIV 活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

- 25      また、式 (I) で示される化合物は、遺伝子治療の分野において、HIV や MLV をもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウ

イルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、式 (I) で示される化合物を事前に投与しておく、体内での余計な感染を防ぐことができる。

- 5 式 (I) で示される化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、式 (I) で示される化合物は、水性または油性懸濁注射剤、点鼻液として用
- 10 いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗 HIV 薬としては、特に経口剤が好ましい。

- 本発明の製剤は、治療有効量の式 (I) で示される化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。式 (I) で示される化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて
- 15 既知の方法により製造される。

- 式 (I) で示される化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシュー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。
- 20

- 当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、
- 25 静脈注射のために本発明化合物を 2 mg/ml の濃度になるよう、4%デキスト

ロース／0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸など  
5 の崩壊剤、および／またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と  
10 混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココア  
15 バターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプ  
20 ン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

式(I)で示される化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれ  
25 ば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

- さらに、式： $-C(Z)=C(X)Y$ （式中、X、YおよびZは前記と同意義である。）で示される基を有することを特徴とする各種の芳香族ヘテロ環誘導体は、式(I)で示される化合物と同様に抗ウイルス薬等の医薬としての利用が期待される。該芳香族ヘテロ環誘導体においては、式： $-C(Z)=C(X)Y$ で示される
- 5 基以外の部分構造としては、所望の薬理活性に悪影響を及ぼさない限りにおいて、種々の置換基が広範囲に選択され得る。またその合成法は、上記式(I)で示される化合物の合成法に準じればよい。

- 式(I)で示される化合物は、また医薬の合成中間体、合成原料等としても有用である。例えば、式(I)で示される化合物において、Yの定義におけるRがエステル残基である化合物等は、脱保護することにより容易に、Rが水素である化合物に誘導することが可能である。
- 10

#### 実施例

- 以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒
- 15 には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものをを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム等で行なった。

#### (試薬)

n-ブチルリチウム=1.5mol/l ヘキサン溶液

水素化ナトリウム=60%オイルサスペンション

- 20 (略号)

Et=エチル；MeOH=メタノール；EtOH=エタノール；DMF=N,N-ジメチルホルムアミド；THF=テトラヒドロフラン；DMSO=ジメチルスルホキシド；HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；WSCD=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

- 25 (参考例)

本発明において使用する 2-トリチル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチル

エステル、1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、  
および 2-トリチル-2H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルは  
以下の (A) ~ (C) に記載の方法で製造した。なお、1-トリチル-1H-[1,2,4]  
トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルと 2-トリチル-2H-[1,2,4]トリアゾ  
ール-3-カルボン酸 エチルエステルは、保護基 (トリチル) の位置の違う化合物  
5 であるが、式 (I) および式 (II) で示される化合物の製造においては、共に使用  
することができる。

(A) 2-トリチル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

(1) トリメチルスズアジド (6.17 g, 30 mmol) のピリジン (20 ml) 溶液にシアノ  
10 ギ酸エチル (3.30 g, 33 mmol) を室温下、15 分かけて滴下した。反応液は約 45 °C  
に上昇した。反応液を徐々に室温に戻し、1 時間攪拌後、60 °C で 18 時間加熱、  
攪拌、放冷した。次いで反応液を減圧下に濃縮した。残留物に濃塩酸 (5 ml) を  
加え、室温下、15 分間攪拌後、飽和食塩水 (20 ml) を加えた。酢酸エチルで 2 回  
抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られる結晶をヘキサン  
15 で洗浄すると 1H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 3.47 g (収率 :  
81 %) を与えた。

(2) 1H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (3.47 g, 24.4 mmol) を  
THF (20 ml) に溶かし、トリエチルアミン (3.70 g, 36.6 mmol) を加え、次い  
でトリチルクロリド (7.14 g, 25.6 mmol) を加えた。反応液を室温下、1 時間  
20 攪拌後、減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル-水に分配した。酢酸エチル層を飽  
和重曹水で洗浄、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶をヘキサンで洗  
浄すると標題化合物 8.15 g (収率 : 87 %) を得た。

融点 : 162 °C (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.43(3H, t, J=7.2Hz), 4.50(2H, q, J=7.2Hz), 7.08-7.12(6H, m),  
25 7.29-7.41(9H, m).

(B) 1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

(1)文献 (Collect.Czech Chem. Commun., 1984, 49, p2492) に従い、エチルチオ  
オキサメート (10.55 g, 79.2 mmol)と ホルミルヒドラジン (5.00 g, 83.2 mmol)  
の混合物を 65 °Cで 30 分間加熱、攪拌した。放冷後、析出結晶を濾取し、エタノ  
ールで洗浄すると(N-ホルミルヒドラジノ)-イミノ酢酸 エチルエステル 9.62 g  
5 (収率 : 76 %)を得た。

(2)(N-ホルミルヒドラジノ)-イミノ酢酸 エチルエステル 9.62 g(60.4 mmol) を  
ジグリム (40 ml) に懸濁し、30 分間加熱、還流した。冷却後、析出結晶を濾取  
し、ヘキサンで洗浄すると 1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステ  
ル 7.28 g (収率 : 85 %)を得た。

10 (3)1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 7.62 g(54 mmol) を  
DMF(60 ml) に溶解し、室温下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14 g, 108 mmol)  
を加え、次いでトリチルクロリド (15.8 g, 56.7 mmol) を加え、2 時間攪拌した。  
反応液に水 (300 ml) と酢酸エチル (300 ml) を加え、結晶を濾取し、クロロホル  
ム (150 ml) に溶解、水洗、乾燥した。溶媒を留去後、残留物をエーテルで結  
15 晶化すると標題化合物 8.91 gを得た。さらに酢酸エチル層を水洗、乾燥し、溶媒  
を留去後、エーテルで結晶化すると標題化合物 4.73 gを得た。合わせて標題化合  
物 13.64 g (収率 : 66 %)を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.45(2H, q, J=7.2Hz), 7.11-7.13(6H, m),  
7.32-7.36, 8.01(1H, s).

20 (C) 2-トリチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

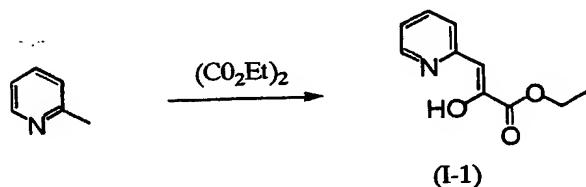
(1)水素化ナトリウム (60 %, ミネラルオイル)13.8 g (345 mmol)をヘキサンで洗  
浄後、DMF (150 ml) に懸濁する。氷冷下、1,2,4-トリアゾール 20.7 g (300 mmol)  
を 4 回に分けて加えた。攪拌 30 分後、トリチルクロリド (83.7 g, 300 mmol) を  
7 回に分けて加え、さらに DMF (50 ml) を追加した。室温下、1.5 時間攪拌後、  
25 反応液に水 (600 ml) を加え、生ずる析出物を濾取し、水洗後、クロロホルム (800  
ml) に溶解、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロ



マトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1:2, v/v) で溶出した。目的物の画分を濃縮すると 43.9 g (収率 : 47 %) の 1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾールを得た。

- (2) 1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (10.5 g, 33.6 mmol) を THF (300 ml) に溶解し、  
 5 -70 °C 以下に冷却し、次いで 1.54 M の n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (24 ml, 36.9 mmol) を -72 ~ -68 °C を保ちながら滴下した。さらに反応液を徐々に -25 °C に上げてから、再び -60 °C に冷却後、クロロギ酸エチル (7.29 g, 67.2 mmol) の THF (15 ml) 溶液を滴下した。反応液を徐々に室温に戻し、1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、酢酸エチル (700 ml) を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗後、THF (200 ml) に溶解、乾燥した。溶媒を留去し、  
 10 得られた結晶を酢酸エチルで洗浄すると標題化合物 2.90 g を得た。一方、酢酸エチル層は 2% アンモニア水溶液で洗浄後、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製した。ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム (2:1:2, v/v/v) で溶出することにより、標題化合物 3.65 g  
 15 を得た。合わせて標題化合物 6.55 g (収率 : 51 %) を得た。  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.02(3H, t, J=7.2Hz), 3.76(2H, q, J=7.2Hz), 7.12-7.14(6H, m), 7.28-7.33, 7.99(1H, s).

#### 実施例 1



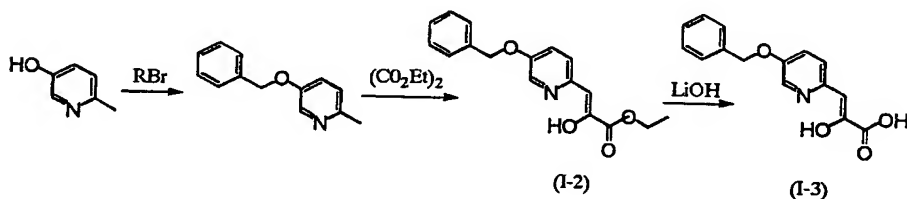
20

2-メチルピリジン (466mg, 5mmol) の THF (10ml) 溶液に、-78°C の冷却下 n-ブチルリチウム (5mmol) を滴下した。次にシュウ酸ジエチル (7.3g, 50mmol) を加え 30 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水

洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮、減圧下乾燥し、化合物 (I-1) (504mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.40(3H,t,J=7.1Hz), 4.38(2H,q,J=7.1), 6.55(1H,s), 7.14-7.24(2H,m).

### 実施例 2、3



5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(2.18g,20mmol)の DMF(15ml)溶液に、氷冷下ベンジルブロミド(4.00g,24mmol)および炭酸カルシウム(3.30g,24mmol)を加え、室温下2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し、5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン(2.04g)を得た。

5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン(598mg,3mmol)の THF(20ml)溶液に、-78°Cの冷却下 *n*-ブチルリチウム(3mmol)を滴下した。次にシュウ酸ジエチル(4.5g,30mmol)を加え30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮した。得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して、化合物 (I-2) (101mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.39(3H,t,J=7.0Hz), 4.35(2H,q,J=7.0Hz), 5.14(2H,s), 6.58(1H,s), 7.18-7.43(7H,m), 8.24(1H,d,J=2.4Hz).

化合物 (I - 2) (71mg, 0.24mmol) のメタノール溶液に水酸化リチウム水溶液 (1N, 0.29ml) を加え室温下 6 時間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、水を加えた。水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して

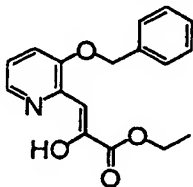
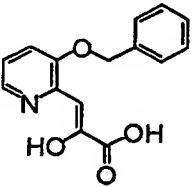
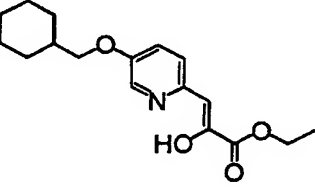
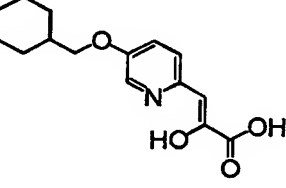
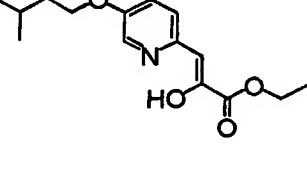
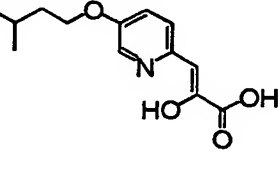
5 化合物 (I - 3) (30mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.23(2H, s), 6.66(1H, s), 7.30-7.65(7H, m), 8.38(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ).

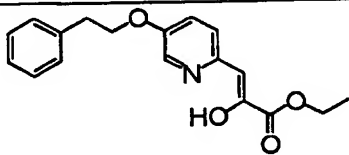
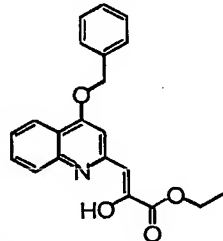
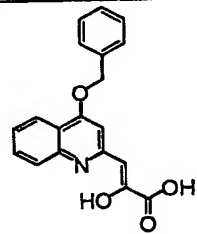
#### 実施例 4 - 1 2

10 実施例 1 ~ 3 同様に行った。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

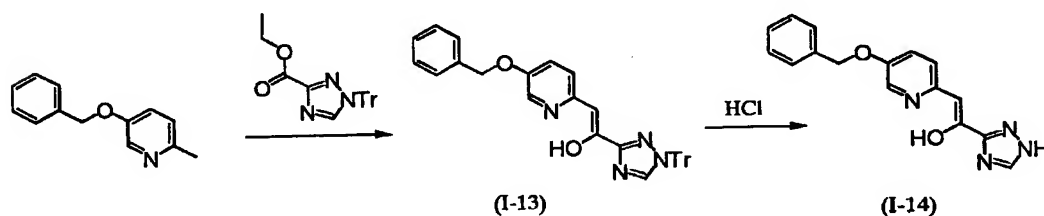
(表 1)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 4		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 5.16(2H, s), 7.03(1H, s), 7.08(1H, dd, J=8.2, 5.0Hz), 7.21(1H, dd, J=8.2, 1.2Hz), 7.31-7.46(5H, m), 8.01(1H, dd, J=5.0, 1.2Hz).
I - 5		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 5.25(2H, s), 6.74(1H, s), 7.28-7.52(6H, m), 7.64(1H, dd, J=8.5, 1.1Hz), 8.12(1H, dd, J=5.1, 1.1Hz).
I - 6		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00-1.92(11H, m), 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 3.82(2H, d, J=6.5Hz), 4.35(2H, q, J=7.0Hz), 6.55(1H, s), 7.16(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, dd, J=7.8, 3.3Hz), 8.16(1H, d, J=3.3Hz).
I - 7		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 0.95-1.85(11H, m), 3.91(2H, d, J=6.2Hz), 6.56(1H, s), 7.49(1H, d, J=9.1Hz), 7.54(1H, dd, J=9.1, 2.5Hz), 8.30(1H, d, J=2.5Hz).
I - 8		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.98(6H, d, J=6.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.71(2H, q, J=6.6Hz), 1.76-1.92(1H, m), 4.06(2H, t, J=6.5Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 6.58(1H, s), 7.20(1H, d, J=8.5Hz), 7.28(1H, dd, J=8.5, 3.4Hz), 8.16(1H, d, J=3.4Hz).
I - 9		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 0.94(6H, d, J=6.4Hz), 1.67(2H, q, J=6.6Hz), 1.70-1.85(1H, m), 4.11(2H, t, J=6.6Hz), 6.56(1H, s), 7.50(1H, d, J=9.3Hz), 7.55(1H, dd, J=9.3, 3.3Hz), 8.31(1H, d, J=3.3Hz).

(表 2)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 10		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 3.12(2H, t, J=6.9Hz), 4.25(2H, t, J=6.9Hz), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 6.55(1H, s), 7.17(1H, d, J=9.0Hz), 7.20-7.40(6H, m), 8.16(1H, d, J=2.7Hz).
I - 11		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20(3H, t, J=7.6Hz), 4.35(2H, q, J=7.6Hz), 5.30(2H, s), 6.36(1H, s), 6.46(1H, s), 7.35-7.70(8H, m), 8.10(1H, d, J=7.3Hz).
I - 12		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 5.40(2H, s), 6.26(1H, s), 7.10-6.95(1H, brom), 7.35-8.05(9H, m).

## 実施例 13、14



- 5      5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン(399mg, 2mmol)の THF(10ml)溶液に、 - 78°Cの冷却下 n-ブチルリチウム(2mmol)を滴下した。次に 1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(767mg, 2mmol)を加え 30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥
- 10      し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮した。得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して、化合物 (I - 13) (42mg)を得た。

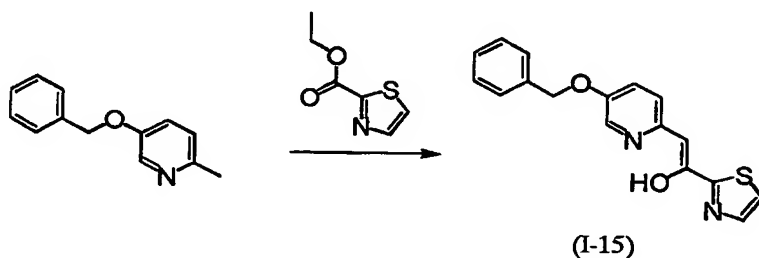
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4.50(2/3H,s), 5.07(2/3H,s), 5.12(4/3H,s), 6.50(2/3H,s),  
7.05-7.46(22H,m), 8.96(2/3H,s), 8.04(1/3H,s), 8.17(2/3H,d,J=3.2Hz),  
8.29(1/3H,bs).

化合物 (I-13) (28mg, 0.05mmol) のジオキサン (5ml) 溶液に 1N-HCl 水溶液  
5 (1.5ml) を加え 50°C で 30 分攪拌した。その後室温下において 1N-NaOH 水溶液  
(1.5ml) を加え酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶  
をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-14) (11mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 5.18(2H,s), 6.62(1H,s), 7.20-7.50(6H,m), 8.10-  
8.50(2H,m).

10

# 実施例 15

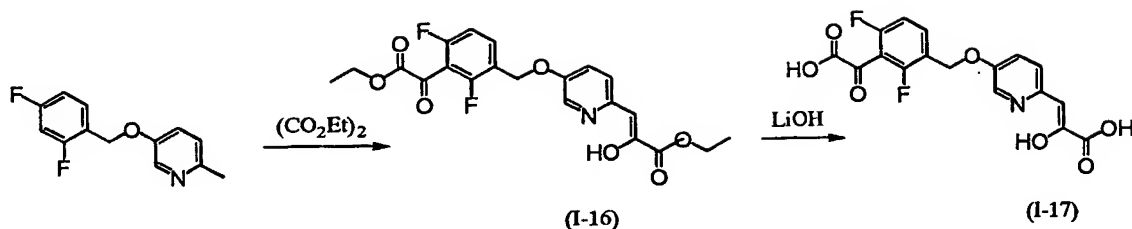


5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (299mg, 2mmol) の THF (10ml) 溶液に、  
78°C の冷却下 n-ブチルリチウム (2mmol) を滴下した。次にチアゾール-2-カルボン  
15 酸エチルエステル (314mg, 2mmol) を加え 30 分攪拌した。反応液に塩化アンモニ  
ウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られ  
た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチ  
ルで溶出する画分を濃縮した。得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、  
減圧下乾燥して化合物 (I-15) (51mg) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4.62(2/3H,s), 5.09(2/3H,s), 5.14(4/3H,s), 6.60(2/3H,s),  
7.16(2/3H,d,J=8.7Hz), 7.33-7.48(7H,m), 7.69(1/3H,d,J=3.5Hz),  
7.87(2/3H,d,J=3.5Hz), 8.04(1/3H,d,J=3.5Hz), 8.16(2/3H,d,J=3.5Hz),

8.34(1/3H,d,J=3.5Hz).

# 実施例 16、17



- 5 5-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-メチルピリジン(706mg,3mmol)のTHF(10ml)溶液に、-78℃の冷却下 n-ブチルリチウム(3mmol)を滴下した。次にシ  
 ユウ酸ジエチル(2.2g,15mmol)を加え30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウ  
 ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた  
 10 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル  
 で溶出する画分を濃縮した。得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減  
 圧下乾燥して、化合物(I-16)(42mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.45(6H,m), 4.36(2H,q,J=7.2Hz),

4.43(2H,q,J=7.2Hz), 5.17(2H,s), 6.57(1H,s), 7.07(1H,dt,J=1.4,9.7Hz),

7.21(1H,d,J=9.1Hz), 7.35(1H,dd,J=9.1,2.9Hz), 7.72(1H,dq,J=1.4,9.7Hz),

- 15 8.26(1H,d,J=2.9Hz).

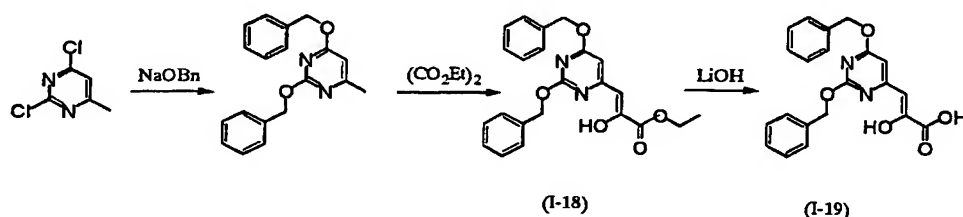
化合物(I-16)(50mg,0.11mmol)のメタノール(3ml)溶液に水酸化リチウム水  
 溶液(1N,0.33ml)を加え70℃で1時間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、水  
 を加えた。水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、  
 乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾  
 20 燥して化合物(I-17)(22mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 6.30(2H,s), 6.60(1H,s), 7.37(1H,dt,J=1.5,9.8Hz),

7.55(1H,d,J=9.0Hz), 7.68(1H,dd,J=9.0,3.0Hz), 7.95(1H,dq,J=1.5,9.8Hz),

8.42(1H,d,J=3.0Hz).

## 実施例 18、19



水素化ナトリウム(3.2g,80mmol)の DMF(20ml)溶液に、氷冷下ベンジルアルコール(8.6g,80mmol)を加えた。次に 2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(3.2g,20mmol)を加え室温下で 1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し 2,4-ビスベンジルオキシ-6-メチルピリミジン(3.5g)を得た。

上記得られた 2,4-ビスベンジルオキシ-6-メチルピリミジンに対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-18)、化合物 (I-19) を得た。

化合物 (I-18)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.39(3H,t,J=7.1Hz), 4.35(2H,q,J=7.1Hz), 5.39(2H,s), 5.41(2H,s), 6.24(1H,s), 6.38(1H,s), 7.30-7.50(10H,m).

化合物 (I-19)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 5.41(2H,s), 5.42(2H,s), 6.42(1H,s), 6.77(1H,s), 7.30-7.55(10H,m).

## 20 実施例 20-23

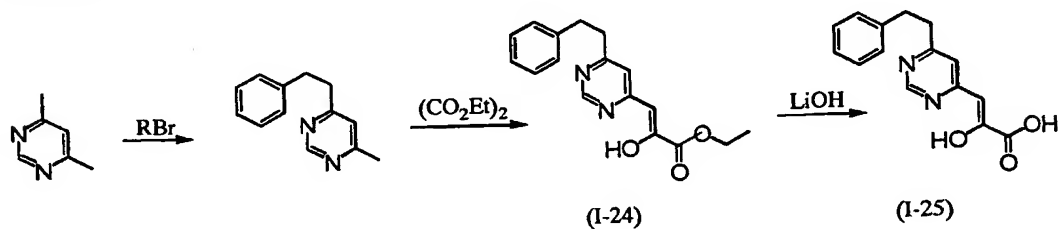
上記同様に行った。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。



(表 3)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 20		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.33(2H, s), 6.57(1H, s), 6.75(1H, d, J=8.0Hz), 6.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.65(1H, dd, J=8.0, 7.8Hz).
I - 21		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 5.35(2H, s), 6.53(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.1Hz), 7.18(1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.82(1H, dd, J=8.1, 7.9Hz).
I - 22		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40(3H, t, J=7.3Hz), 4.35(2H, q, J=7.3Hz), 5.14(2H, s), 6.47(1H, s), 6.70-6.80(2H, m), 7.30-7.50(5H, m), 8.16(1H, d, J=6.0Hz).
I - 23		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 5.22(2H, s), 6.35(1H, s), 6.91(1H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 7.11(1H, d, J=2.4Hz), 7.32-7.53(5H, m), 8.29(1H, d, J=6.0Hz).

## 実施例 24、25



- 5      4,6-ジメチルピリミジン(1.08g, 10mmol)の THF(40ml)溶液に、-78℃の冷却下 n-ブチルリチウム溶液を滴下した。次にベンジルブロミド(1.71g, 10mmol)を加え、0℃に昇温し30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ

チルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し4-メチル-6-フェネチルピリミジン(1.7g)を得た。

- 上記得られた4-メチル-6-フェネチルピリミジンに対し、実施例2、3と同様の  
5 合成法を用いて、化合物(I-24)、化合物(I-25)を得た。

化合物(I-24)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.40(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.06(4H, s), 4.35(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.39(1H, s), 6.86(1H, s), 7.12-7.35(6H, m), 8.95(1H, s).

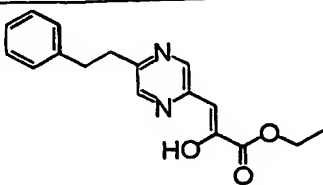
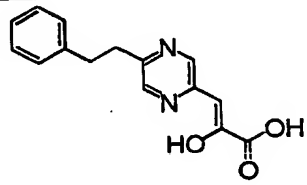
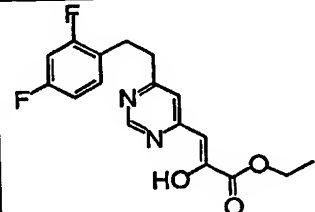
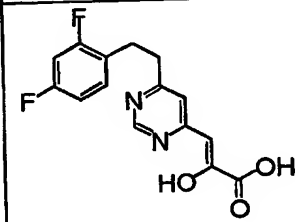
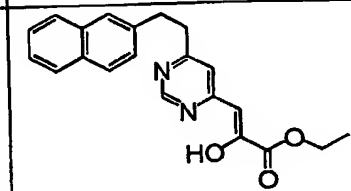
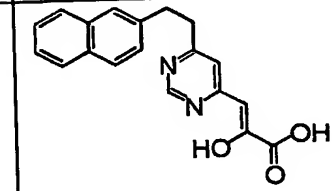
化合物(I-25)

- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 3.00(4H, s), 6.29(1H, s), 7.15-7.40(6H, m), 8.92(1H, s).

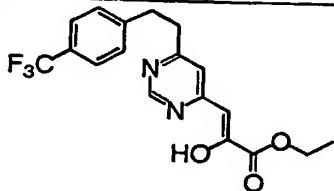
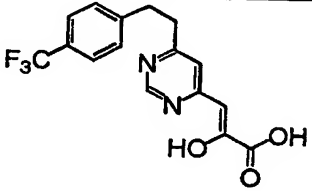
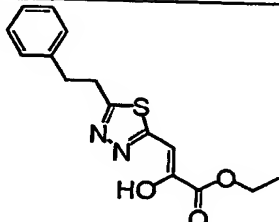
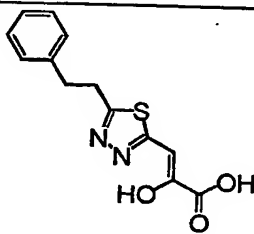
#### 実施例26-35

上記同様の反応により合成した。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

(表 4)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 26		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40(3H,t,J=7.1Hz), 3.05-3.17(4H,m), 4.37(2H,q,J=7.1Hz), 6.63(1H,s), 7.15-7.28(5H,m), 8.15(1H,s), 8.52(1H,s).
I - 27		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 3.00-3.17(4H,m), 6.62(1H,s), 7.10-7.30(5H,m), 8.44(1H,s), 8.85(1H,s).
I - 28		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40(3H,t,J=7.1Hz), 3.07(4H,s), 4.37(2H,q,J=7.1Hz), 6.42(1H,s), 6.75-6.86(2H,m), 6.91(1H,s), 7.07-7.15(1H,m), 8.97(1H,s).
I - 29		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 2.90-3.10(4H,m), 6.30(1H,s), 6.96-7.29(1H,m), 7.13-7.20(1H,m), 7.29-7.37(2H,m), 8.91(1H,s).
I - 30		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.38(3H,t,J=7.1Hz), 3.17-3.20(4H,m), 4.36(2H,q,J=7.1Hz), 6.39(1H,s), 6.92(1H,s), 7.33(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.43-7.47(2H,m), 7.63(1H,s), 7.75-7.82(3H,m), 8.99(1H,s).
I - 31		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 3.05-3.25(4H,m), 6.29(1H,s), 7.40-7.50(4H,m), 7.73(1H,s), 7.80-7.88(3H,m), 8.92(1H,s).

(表 5)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 32		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 3.05-3.20(4H, m), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 6.42(1H, s), 6.91(1H, s), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.54(2H, d, J=7.8Hz), 8.98(1H, s).
I - 33		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 3.00-3.20(4H, m), 6.31(1H, s), 7.36(1H, s), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.63(2H, d, J=8.1Hz), 8.91(1H, s).
I - 34		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 3.15(2H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 3.45(2H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 6.80(1H, s), 7.20-7.35(5H, m).
I - 35		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 3.05(2H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 3.38(2H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.73(1H, s), 7.15-7.32(5H, m).

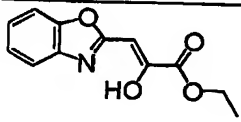
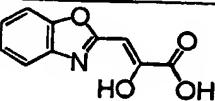
## 実施例 3 6 - 4 3

市販化合物に対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて、以下の化合物を得た。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

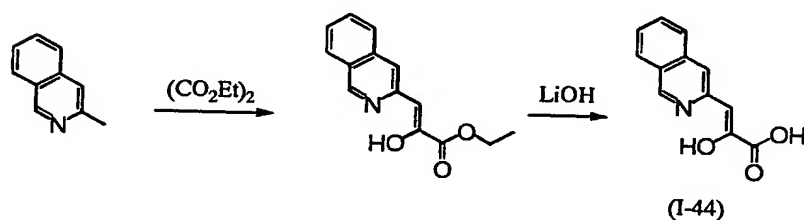
(表 6)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 36		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40(6H, d, J=6.1Hz), 1.41(3H, t, J=6.9Hz), 4.39(2H, q, J=6.9Hz), 5.37(1H, m), 6.87(1H, s), 7.87(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, d, J=2.0Hz).
I - 37		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 1.38(6H, d, J=6.1Hz), 5.31(1H, m), 6.64(1H, s), 8.08(2H, s).
I - 38		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.41(3H, t, J=7.3Hz), 3.92(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.3Hz), 6.50(1H, s), 7.04(1H, d, J=3.1Hz), 7.15(1H, d, J=8.9Hz), 7.34(1H, dd, J=8.9, 3.1Hz), 7.66(1H, d, J=9.3Hz), 7.93(1H, d, J=9.3Hz).
I - 39		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 3.89(3H, s), 6.50(1H, s), 7.40-7.44(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, d, J=9.9Hz), 8.25(1H, d, J=8.8Hz).
I - 40		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 6.63(1H, s), 7.35-7.45(6H, m), 7.60-7.68(4H, m).
I - 41		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 6.42(1H, s), 7.35-7.52(6H, m), 7.55-7.65(4H, m).

(表 7)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 42		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 4.41(2H, q, J=7.0Hz), 6.66(1H, s), 7.35-7.43(2H, m), 7.50-7.60(1H, m), 7.66-7.73(1H, m).
I - 43		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 6.42(1H, s), 7.36-7.43(2H, m), 7.68-7.78(2H, m).

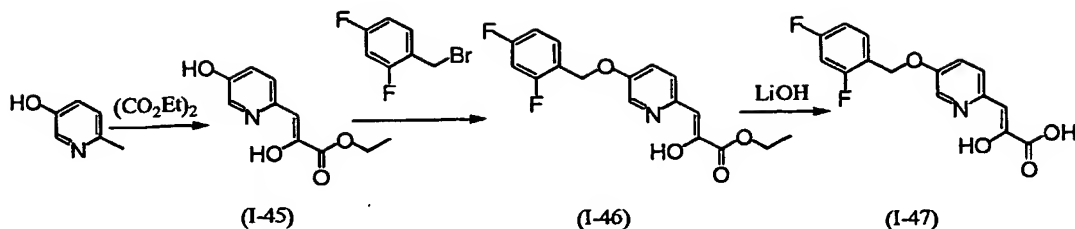
## 実施例 4 4



- 5 2-メチルイソキノリン(286mg, 2mmol)とシュウ酸ジエチル(292mg, 2mmol)のTHF(5ml)溶液に、t-BuOK(224mg, 2mmol)を加え 50℃で 2 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた粗生成物のメタノール(5ml)溶液に水酸化リチウム水溶液(1N, 1ml)を加え室温下 6 時間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、水を加えた。
- 10 水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I - 4 4) (10mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 6.72(1H, s), 7.67-7.73(1H, m), 7.82-7.87(1H, m), 7.95-8.00(2H, m), 8.18(1H, d, J=9Hz), 9.38(1H, s).

## 実施例 4 5、4 6、4 7



5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(1.09g,10mmol)の THF(50ml)溶液に、-78℃の冷却下 n-ブチルリチウム(20mmol)を滴下した。0℃まで昇温し 10 分攪拌した後、78℃に冷却した。次にシュウ酸ジエチル(7.0g,50mmol)を加え 10 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノールで溶出する画分を濃縮した。得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-45) (450mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.35-1.42(3H,m), 4.32-4.39(2H,m), 6.55(1H,s), 7.17(1H,d,J=8.7Hz), 7.30(1H,dd,J=8.4,2.4Hz), 8.179(1H,d,J=2.4Hz).

水素化ナトリウム(80mg,2mmol)の DMF(3ml)溶液に、氷冷下化合物(I-45) (209mg,1mmol)を加えた。次に 2,4-ジフルオロベンジルブロミド(207mg,1mmol)を加え 3 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた析出結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-46) (104mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.39(3H,t,J=7.1Hz), 4.35(2H,q,J=7.1Hz), 5.14(2H,s), 6.56(1H,s), 6.84-6.96(2H,m), 7.19(1H,d,J=8.7Hz), 7.34(1H,dd,J=2.7,8.7Hz), 7.42-7.50(1H,m), 8.24(1H,d,J=2.7Hz).

## 実施例 4 7

化合物 (I-46) に対し、実施例 3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-47) (50mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 5.24(2H,s), 6.58(1H,s), 7.10-7.19(1H,m), 7.29-7.37(1H,m), 7.54(1H,d,J=8.7Hz), 7.62-7.70(1H,m), 8.40(1H,d,J=3.0Hz).

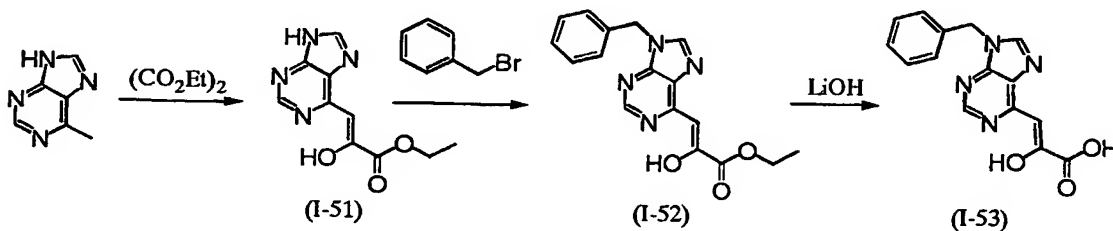
#### 実施例 48-50

以下の化合物も同様の反応を用いて合成した。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

(表 8)

化合物番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$
I-48		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.39(3H,t,J=7.2Hz), 4.35(2H,q,J=7.2Hz), 5.20(2H,s), 6.56(1H,s), 7.20(1H,d,J=8.7Hz), 7.33(1H,dd,J=2.7, 8.7Hz), 7.55(2H,d,J=7.8Hz), 7.68(2H,d,J=7.8Hz), 8.23(1H,d,J=2.7Hz).
I-49		( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ : 5.36(2H,s), 6.57(1H,s), 7.54(1H,d,J=8.7Hz), 7.64(1H,dd,J=3.0, 9.0Hz), 7.69(2H,d,J=8.7Hz), 7.79(2H,d,J=8.7Hz), 8.40(1H,d,J=3.0Hz).
I-50		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.39(3H,t,J=7.1Hz), 4.36(2H,q,J=7.1Hz), 5.32(2H,s), 6.61(1H,s), 7.25-7.60(5H,m), 7.82-7.91(4H,m), 8.30(1H,d,J=2.7Hz).

#### 実施例 51、52、53



10 6-メチルプリン(250mg,1.86mmol)の THF(10ml)溶液に、-78℃の冷却下 n-ブチルリチウム(3.73mmol)を滴下した。室温まで昇温し 1 時間攪拌した後-78℃に



冷却した。次にシュウ酸ジエチル(1.4g, 9.3mmol)を加え 10 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた析出結晶を水および酢酸エチルにて洗浄、減圧下乾燥して、化合物 (I-51) (103mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 4.25(2H, q, J=7.2Hz), 6.48(1H, s),  
5 8.45(1H, s), 8.56(1H, s).

水素化ナトリウム(28mg, 0.68mmol)の DMF(3ml)溶液に、氷冷下化合物 (I-51) (80mg, 0.34mmol)を加えた。次にベンジルプロミド(59mg, 0.34mmol)を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた析出結晶を水および酢酸エチルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-52) (53mg)を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s),  
6.49(1H, s), 7.32-7.36(5H, m), 8.57(1H, s), 8.60(1H, s).

### 実施例 5 3

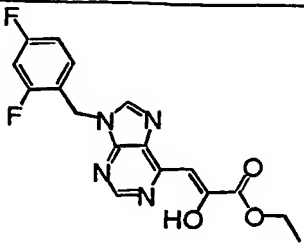
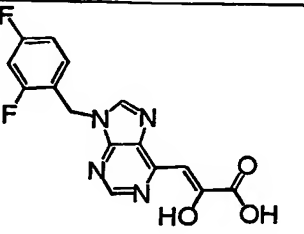
化合物 (I-52) に対し、実施例 3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-53) (9mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 5.45(2H, s), 6.54(1H, s), 7.25-7.40(5H, m), 8.57(1H, s),  
8.61(1H, s).

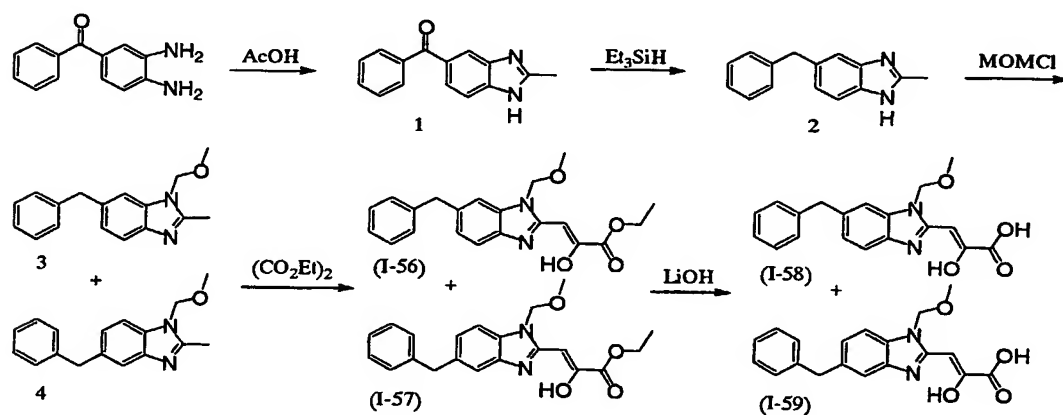
### 実施例 5 4、5 5

20 以下の化合物も上記同様の反応を用いて合成した。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

(表 9)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 54		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.50(2H, s), 6.49(1H, s), 7.03-7.12(1H, m), 7.20-7.46(2H, m), 8.50(1H, s), 8.59(1H, s).
I - 55		(d <sub>6</sub> -DMSO) δ: 5.50(2H, s), 6.54(1H, s), 7.05-7.16(1H, m), 7.27-7.46(2H, m), 8.50(1H, s), 8.60(1H, s).

## 実施例 56、57、58、59



- 5 3,4-ジアミノベンゾフェノン(6.36g,30mmol)の酢酸(30ml)溶液に、無水酢酸(2ml)を加え、100℃で2時間攪拌した。酢酸を留去し水及び炭酸水素ナトリウムを加えた。酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去して得られる析出結晶を酢酸エチルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物1(6.0g)を得た。

- 10 化合物1(4.7g,20mmol)のトリフルオロ酢酸(70ml)溶液に、トリエチルシラン(7.0g,60mmol)を加え、室温下15時間攪拌した。溶媒を留去し、水および炭酸水素ナトリウムを加えた。酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物を n-ヘキサンにて洗浄、減圧下乾燥して化合物2の粗生成物

(4.8g)を得た。

上記得られた化合物 2 の粗生成物(4.8g)の DMF(30ml)溶液に、トリエチルアミン(3.0g,30mmol)及びクロロメトキシメタン(2.4g,30mmol)を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、洗  
 5 浄、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し化合物 3 と化合物 4 の混合物(1 : 1) (3.1g)を得た。

化合物 3 と化合物 4 の混合物 (1 : 1) に対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-56) と化合物 (I-57) の混合物 (1 : 1)、及び化合物 (I-58)  
 10 と化合物 (I-59) の混合物 (1 : 1) を得た。

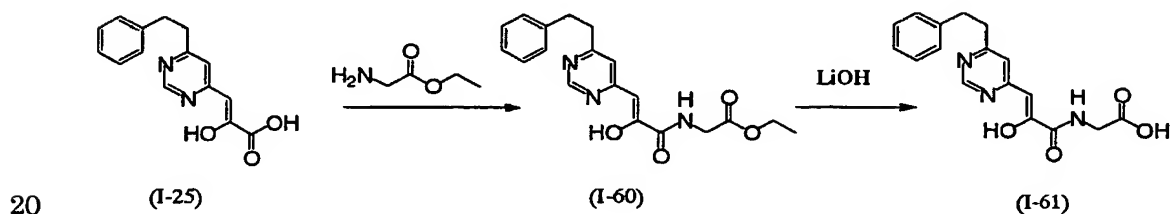
化合物 (I-56) と化合物 (I-57) の混合物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.40 (3H,t,J=7.2Hz), 3.33, 3.34 (3H,s), 4.09, 4.11 (2H,s), 4.36 (2H,q,J=7.2Hz), 5.42, 5.43 (2H,s), 6.37, 6.39 (1H,s), 7.12-7.45 (8H,m).  
 regio isomer mixture

15 化合物 (I-58) と化合物 (I-59) の混合物

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ : 3.24, 3.26 (3H,s), 4.04, 4.05 (2H,s), 5.56 (2H,s), 6.24, 6.27 (1H,s), 7.13-7.60 (8H,m). regio isomer mixture

#### 実施例 60、61



化合物 (I-25) (135mg,0.5mmol)のクロロホルム(6ml)とアセトニトリル(2ml)の混合溶液に、グリシンエチルエステル(140mg,1mmol)、HOBt(135mg,1mmol)、及び WSCD(155mg,1mmol)を加え室温下 1 時間攪拌した。

反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物にジオキサン(5ml)を加え、さらに3 N塩酸(1ml)を加えた。室温下30分攪拌した後水を加え、水溶液がアルカリ性を示すまで炭酸水素ナトリウムを加えた。その後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥し、溶媒を留去して得られる析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物(I-60)(110mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.31 (3H,t,J=7.2Hz), 3.05 (4H,s), 4.15 (2H,d,J=5.7Hz), 4.25 (2H,q,J=7.2Hz), 6.40 (1H,s), 6.80 (1H,s), 7.15-7.32 (5H,m), 7.53 (1H,s), 8.82 (1H,s).

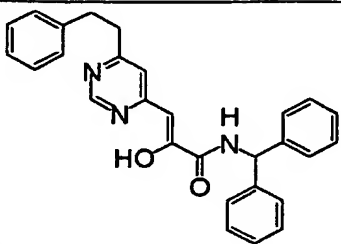
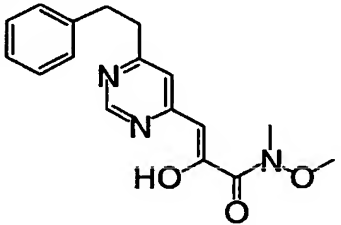
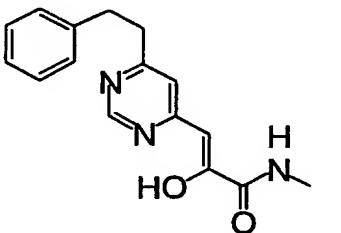
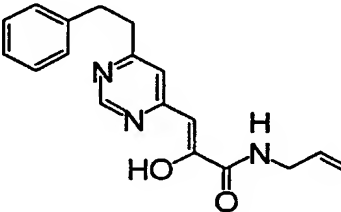
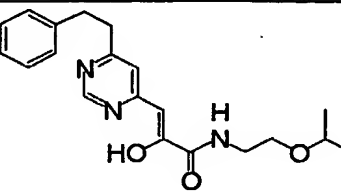
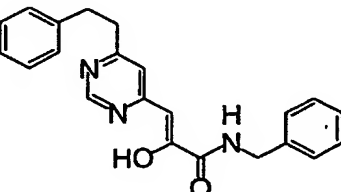
10 化合物(I-60)(110mg,0.31mmol)のメタノール溶液に水酸化リチウム水溶液(1N,0.31ml)を加え室温下30分攪拌した。メタノールを減圧下留去し、水を加えた。水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物(I-61)(90mg)を得た。

15  $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.88-3.02 (4H,m), 3.84 (2H,d,J=6.0Hz), 6.17 (1H,s), 7.10 (1H,s), 7.15-7.30 (5H,m), 8.55 (1H,s), 8.76(1H,s).

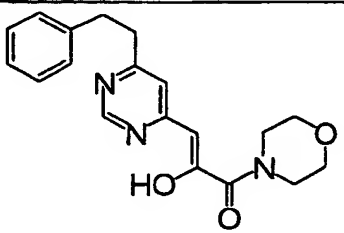
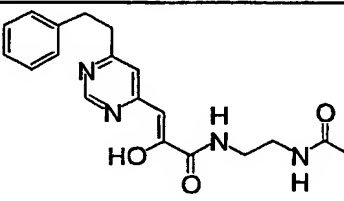
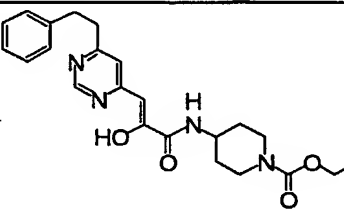
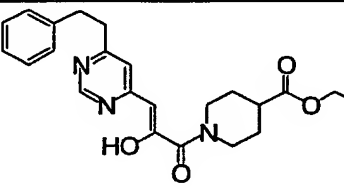
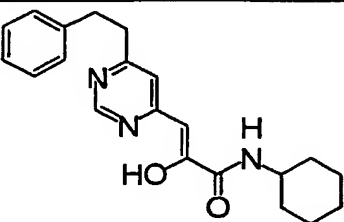
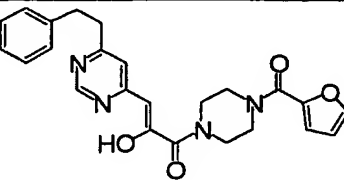
#### 実施例 62-86

上記同様の反応により合成した。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

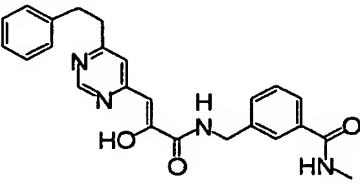
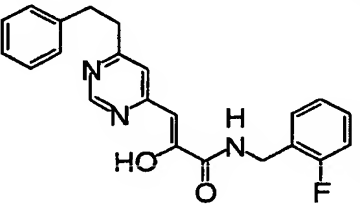
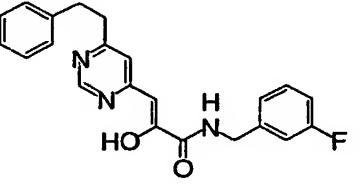
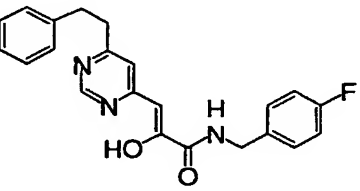
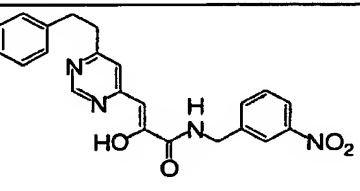
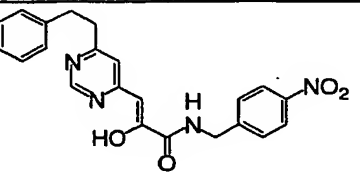
(表 10)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 6 2		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.03(4H, s), 6.32(1H, d, J=7.5Hz), 6.42(1H, s), 6.79(1H, s), 7.15-7.40(15H, m), 7.72(1H, d, J=7.5Hz), 8.80(1H, s).
I - 6 3		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.95-3.10(4H, m), 3.32(3H, s), 3.81(3H, s), 5.76(1H, s), 6.64(1H, s), 7.15-7.32(5H, m), 8.65(1H, s).
I - 6 4		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.95(3H, d, J=5.1Hz), 3.05(4H, s), 6.41(1H, s), 6.79(1H, s), 7.06(1H, s), 7.15-7.32(5H, m), 8.80(1H, s).
I - 6 5		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.00-3.06(4H, m), 4.00-4.02(2H, m), 5.15-5.30(2H, m), 5.80-6.00(1H, m), 6.41(1H, s), 6.79(1H, d, J=1.5Hz), 7.15-7.35(6H, m), 8.79(1H, d, J=1.5Hz).
I - 6 6		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.18(6H, d, J=6.0Hz), 3.00-3.06(4H, m), 3.50-3.65(5H, m), 6.41(1H, s), 6.79(1H, d, J=3.0Hz), 7.15-7.30(5H, m), 7.43(1H, bs), 8.79(1H, d, J=3.0Hz).
I - 6 7		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.00-3.06(4H, m), 4.57(2H, d, J=6.0Hz), 6.44(1H, s), 6.79(1H, d, J=1.5Hz), 7.15-7.40(11H, m), 8.78(1H, d, J=1.5Hz).

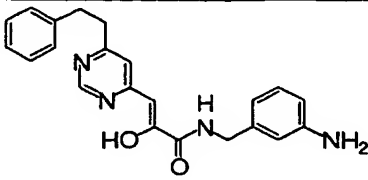
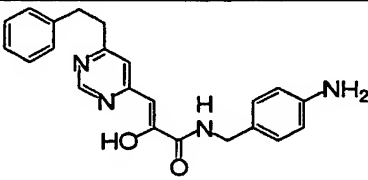
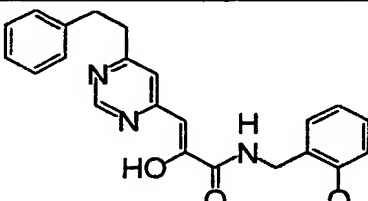
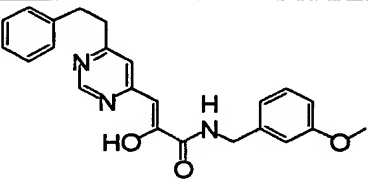
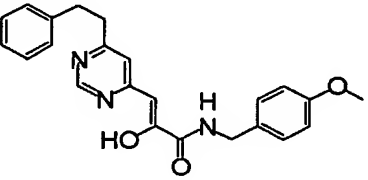
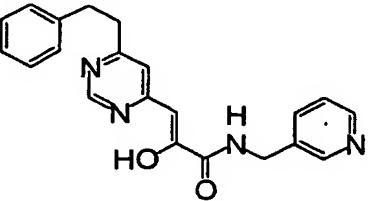
(表 1 1)

化合物番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 6 8		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.95-3.10(4H, m), 3.65-3.80(8H, m), 5.74(1H, s), 6.62(1H, d, J=1.2Hz), 7.18-7.35(5H, m), 8.62(1H, s).
I - 6 9		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.00(3H, s), 3.00-3.10(4H, m), 3.44-3.60(4H, m), 6.19(1H, bs), 6.37(1H, s), 6.77(1H, d, J=1.2Hz), 7.15-7.35(5H, m), 7.60(1H, bs), 8.78(1H, s).
I - 7 0		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.60(2H, m), 1.95-2.02(2H, m), 2.95-3.10(6H, m), 4.00-4.20(5H, m), 6.39(1H, s), 6.78(1H, d, J=1.2Hz), 7.15-7.35(5H, m), 8.77(1H, s).
I - 7 1		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.82(2H, m), 1.85-2.05(2H, m), 2.55-2.65(1H, m), 2.90-3.10(5H, m), 3.12-3.28(1H, m), 4.00-4.10(1H, m), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.30-4.42(1H, m), 5.66(1H, s), 6.60(1H, d, J=0.9Hz), 7.15-7.38(5H, m), 8.61(1H, s).
I - 7 2		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.18-1.80(8H, m), 1.90-2.02(2H, m), 3.00-3.10(4H, m), 3.80-3.95(1H, m), 6.40(1H, s), 6.78(1H, d, J=1.2Hz), 6.96(1H, d, J=8.1Hz), 7.15-7.38(5H, m), 8.78(1H, s).
I - 7 3		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.00-3.10(4H, m), 3.70-3.95(8H, m), 5.77(1H, s), 6.51(1H, m), 6.63(1H, s), 7.06(1H, m), 7.15-7.38(5H, m), 7.50(1H, s), 8.63(1H, s).

(表 1 2)

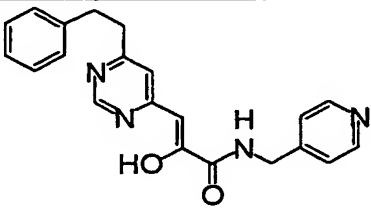
化合物番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$
I - 7 4		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.01(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.02-3.08(4H, m), 4.60(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.20(1H, bs), 6.42(1H, s), 6.78(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.32(4H, m), 7.38-7.50(3H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.78(1H, s).
I - 7 5		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.62(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.42(1H, s), 6.78(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.10-7.40(9H, m), 7.43(1H, bs), 8.78(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ).
I - 7 6		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.56(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.44(1H, s), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.98-7.38(9H, m), 7.43(1H, bs), 8.78(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ).
I - 7 7		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.53(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.43(1H, s), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.00-7.10(2H, m), 7.18-7.38(7H, m), 7.40(1H, bs), 8.78(1H, s).
I - 7 8		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.67(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.43(1H, s), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.10-7.35(5H, m), 7.50-7.70(3H, m), 8.12-8.20(2H, m), 8.78(1H, s).
I - 7 9		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.67(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.43(1H, s), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.15-7.35(5H, m), 7.49 and 8.21(2Hx2, ABq, $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.60(1H, bs), 8.78(1H, s).

(表 1 3)

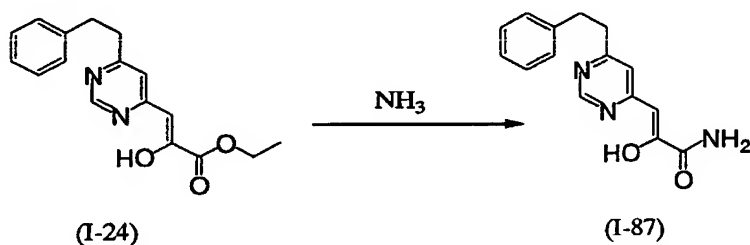
化合物番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$
I - 8 0		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.47(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.44(1H, s), 6.60-6.75(3H, m), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.10-7.35(6H, m), 7.38(1H, m), 8.78(1H, s).
I - 8 1		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.44(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.43(1H, s), 6.66(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.79(1H, s), 7.10-7.38(8H, m), 8.78(1H, s).
I - 8 2		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 3.89(3H, s), 4.56(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.41(1H, s), 6.78(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.88-6.96(2H, m), 7.15-7.32(7H, m), 7.56(1H, bs), 8.78(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ).
I - 8 3		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 3.81(3H, s), 4.54(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.44(1H, s), 6.80-6.96(3H, m), 7.15-7.29(7H, m), 7.40(1H, bs), 8.78(1H, s).
I - 8 4		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 3.80(3H, s), 4.50(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.44(1H, s), 6.79(1H, s), 6.88(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.40(8H, m), 8.78(1H, s).
I - 8 5		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.60(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.42(1H, s), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.15-7.40(6H, m), 7.49(1H, bs), 7.71(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.56(1H, bs), 8.61(1H, bs), 8.78(1H, s).



(表 1 4)

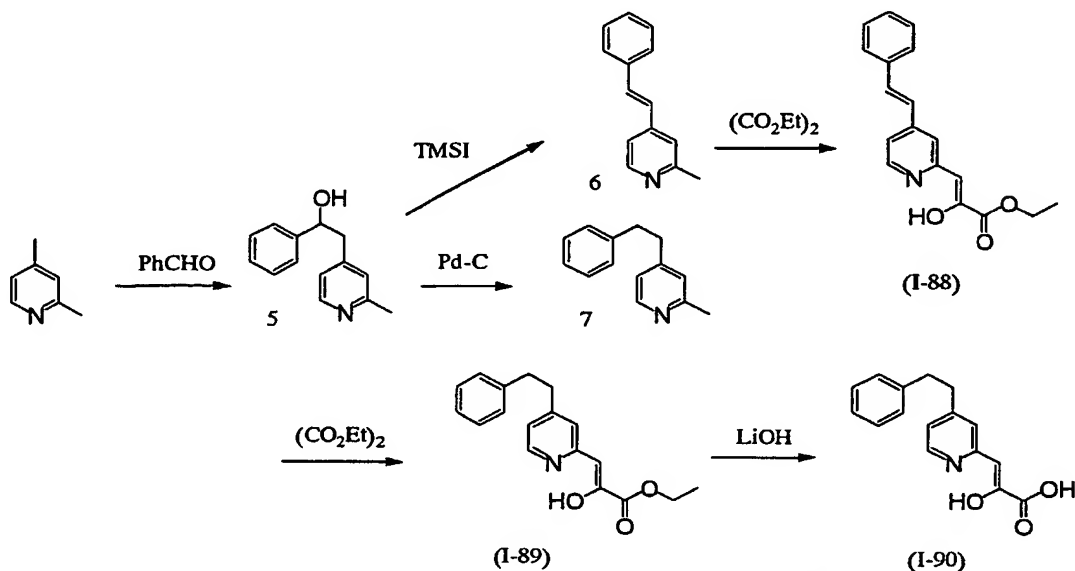
化合物番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$
I - 8 6		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.00-3.06(4H, m), 4.61(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.43(1H, s), 6.79(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.15-7.38(7H, m), 7.53(1H, bs), 8.57(2H, bs), 8.78(1H, s).

## 実施例 8 7



- 5 化合物 (I - 2 4) (135mg, 0.5mmol) に、アンモニア-エタノール溶液 (2.3N, 10ml) を加え、3 日間攪拌した。その後水を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノールで溶出する画分を濃縮し、析出結晶をヘキサンにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-87) (70mg) を得た。
- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.00-3.05 (4H, m), 5.70 (1H, bs), 6.41 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, bs), 7.15-7.35 (5H, m), 8.83 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

## 実施例 8 8、8 9、9 0



2,4-ルチジン (1.07g, 10mmol) の塩化メチレン (16ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  の冷却下 9-BBNOTf (0.5M in n-hexane, 10mmol) を加えた。次にジイソプロピルエチルアミン (1.55g, 12mmol)、及びベンズアルデヒド (1.06g, 10mmol) を加えた。室温下 4 時間攪拌し、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮して、化合物 5 (1.48g) を得た。

ヨウ化ナトリウム (2.7g, 18mmol) およびトリメチルシリルクロリド (2.0g, 18mmol) のアセトニトリル (10ml) 溶液に、化合物 5 (640mg, 3mmol) を加え、室温化 3 時間攪拌した。その後炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、減圧下乾燥して、化合物 6 (400mg) を得た。

化合物 5 (853mg, 4mmol) の酢酸溶液に、触媒量のパラジウム炭素を加え、水素雰囲気下 38 時間攪拌した。反応液をろ過、溶媒を留去して、化合物 7 (560mg) を得た。

上記得られた化合物 6、及び化合物 7 に対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-88)、化合物 (I-89)、化合物 (I-90) を得た。

## 化合物 (I-88)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

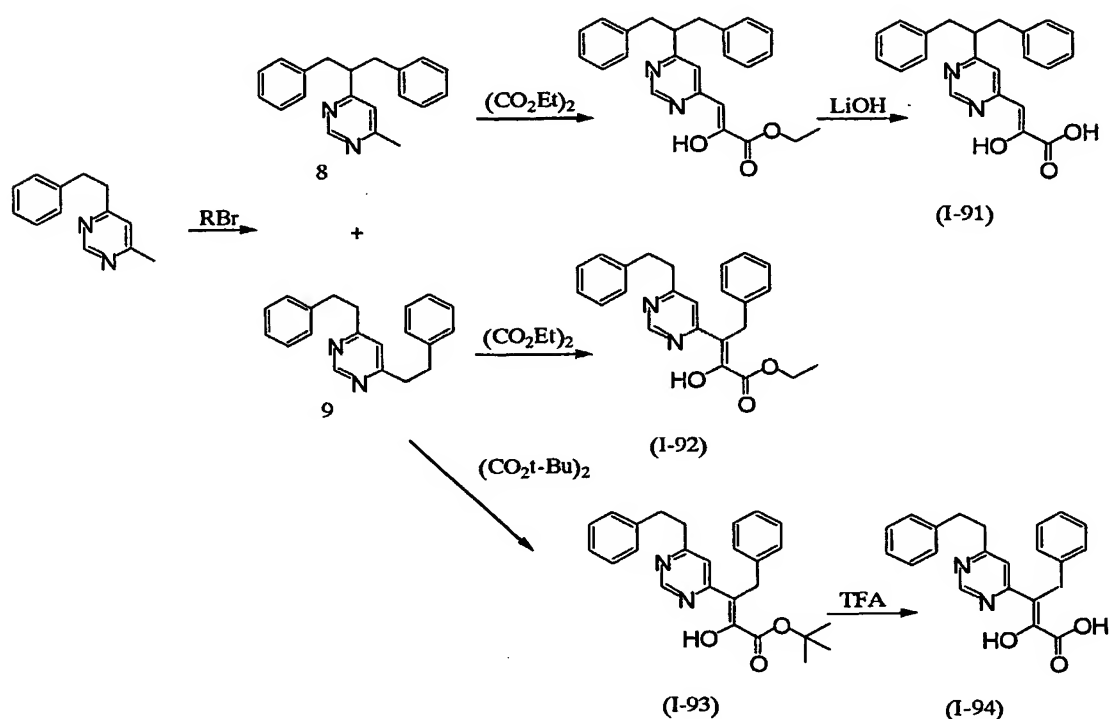
## 5 化合物 (I-89)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.98 (4H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.20-7.34 (5H, m), 8.29 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

## 化合物 (I-90)

10  $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.94 (4H, s), 6.40 (1H, s), 7.15-7.33 (7H, m), 8.35 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

## 実施例 91、92、93、94



15 4-メチル-6-フェニルピリミジン(1.98g, 10mmol)の THF(20ml)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$

の冷却下 *n*-ブチルリチウム (10mmol) を滴下した。次にベンジルブロミド (1.71g, 10mmol) を加え、室温に昇温し 30 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル

5      で溶出する画分を濃縮し化合物 8 (478mg)、及び化合物 9 (1.61g) を得た。

上記得られた化合物 8 に対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-91) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.90-3.10 (5H, m), 6.12 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.02-7.24 (10H, m), 8.90 (1H, s).

10      上記得られた化合物 9 に対し、実施例 2 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-92) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.31 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.80-3.00 (4H, m), 3.89 (2H, s), 4.30 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, s), 7.00-7.30 (10H, m), 8.84 (1H, s).

化合物 9 (865mg, 3mmol) の THF (10ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  の冷却下 *n*-ブチルリチウム (3mmol) を滴下した。次にシュウ酸ジ-*t*-ブチル (3.0g, 15mmol) を加え 30 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮して、化合物 (I-93) (780mg) を得た。

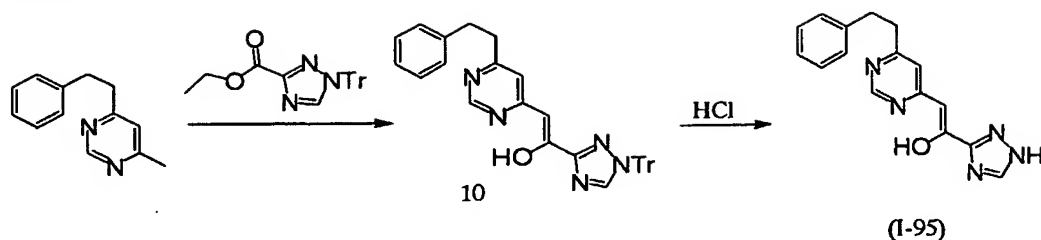
15

20       $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.91 (4H, s), 3.79 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.04-7.30 (10H, m), 8.77 (1H, s).

化合物 (I-93) (100mg, 0.24mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に TFA (1ml) を加え、室温下 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し析出結晶を酢酸エチルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-94) (80mg) を得た。

25       $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.88 (4H, s), 3.78 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.05-7.30 (10H, m), 8.81 (1H, s).

## 実施例 9 5



4-メチル-6-フェネチルピリミジン(595mg,3mmol)の THF(15ml)溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ の冷却下 n-ブチルリチウム(3mmol)を滴下した。次に 1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.15g,3mmol)を加え、その後  $0^{\circ}\text{C}$ に昇温し 30 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して、化合物 10 (906mg)を得た。

化合物 10 (200mg,0.37mmol)のジオキサン(5ml)溶液に 1N-HCl 水溶液(1ml)を加え  $50^{\circ}\text{C}$ で 30 分攪拌した。その後室温下において 1N-NaOH 水溶液(1ml)を加え酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-95) (64mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 2.90-3.05 (4H,m), 6.29 (1H,s), 7.08 (1H,s), 7.18-7.35 (5H,m), 8.35 (1H,bs), 8.75 (1H,s).

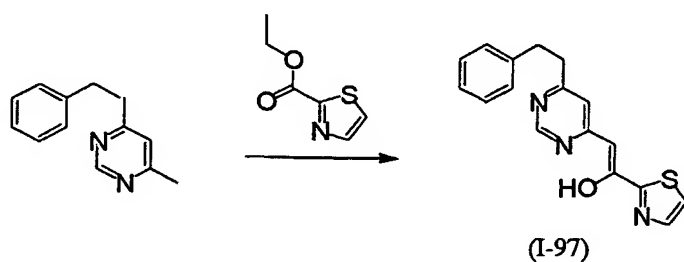
## 実施例 9 6

上記同様の反応により合成した。化合物の構造およびデータを以下に示す。

(表 1 5)

化合物番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$
I - 9 6		(DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ : 2.85-3.05(4H,m), 6.27(1H,s), 7.07(1H,s), 7.16-7.35(5H,m), 8.70(1H,s).

## 実施例 9 7



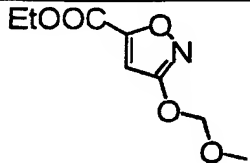
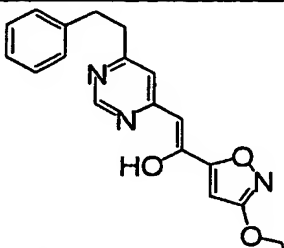
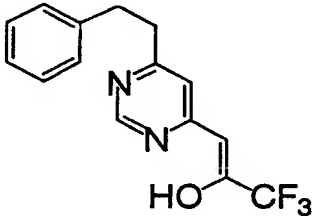
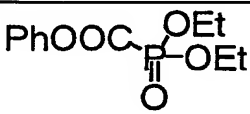
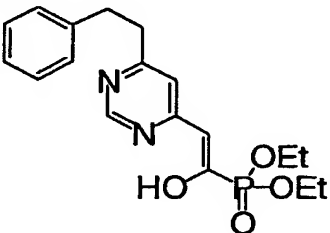
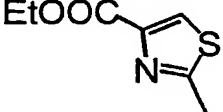
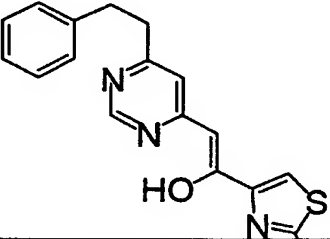
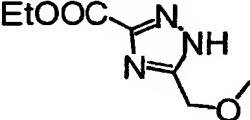
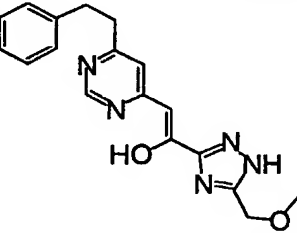
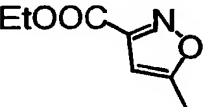
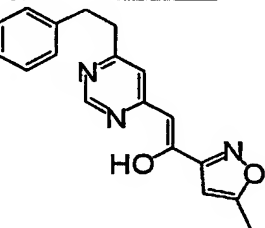
4-メチル-6-フェネチルピリミジン(595mg,3mmol)の THF(10ml)溶液に、-78°C  
 5 の冷却下 n-ブチルリチウム(3mmol)を滴下した。次にチアゾール-2-カルボン酸エ  
 チルエステル(472mg,3mmol)を加え、その後 0°Cに昇温して30分攪拌した。反  
 応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。  
 溶媒を留去し得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化  
 合物 (I-97) (502mg)を得た。

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.00-3.07 (4H,m), 6.44 (1H,s), 6.70 (1H,s), 7.18-7.29  
 (5H,m), 7.53 (1H,d,J=3.0Hz), 7.92 (1H,d,J=3.0Hz), 8.67(1H,s).

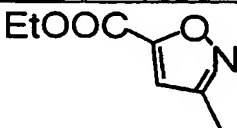
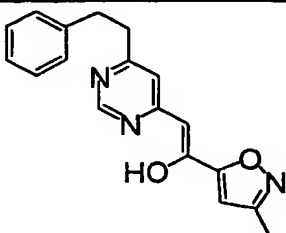
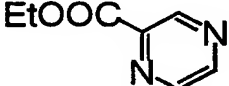
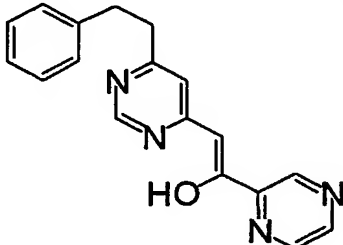
## 実施例 9 8 - 1 0 5

上記同様の反応により合成した。用いられたエステル誘導体の各構造、並びに  
 15 化合物の各構造、およびデータを以下の表に示す。

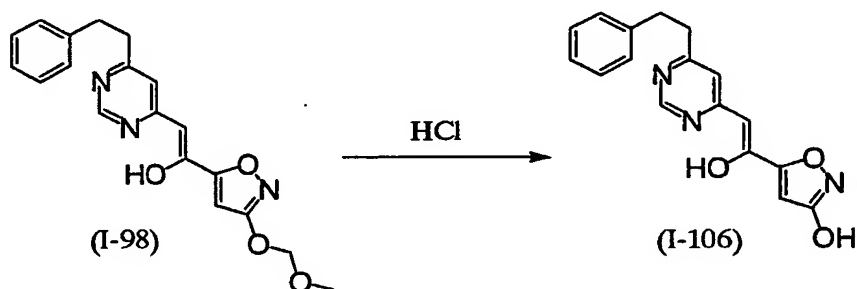
(表 16)

化合物番号	エステル	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I - 98			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.06(4H, s), 3.57(3H, s), 5.36(2H, s), 6.08(1H, s), 6.42(1H, s), 6.80(1H, s), 7.18-7.29(5H, m), 8.83(1H, s).
I - 99	CF <sub>3</sub> COOEt		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.02-3.05(4H, m), 5.70(1H, s), 6.67(1H, s), 7.16-7.29(5H, m), 8.64(1H, s).
I - 100			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.39(6H, t, J=7.1Hz), 3.07(4H, s), 4.19-4.26(4H, m), 6.24(1H, d, J=9.9Hz), 6.81(1H, s), 7.16-7.29(5H, m), 8.93(1H, s).
I - 101			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.75(3H, s), 2.96-3.10(4H, m), 6.37(1H, s), 6.76(1H, s), 7.15-7.32(5H, m), 7.70(1H, s), 8.82(1H, s).
I - 102			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.98-3.10(4H, m), 3.50(3H, s), 4.64(2H, s), 6.43(1H, s), 6.70(1H, s), 7.16-7.33(5H, m), 8.77(1H, s).
I - 103			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.48(3H, s), 2.95-3.08(4H, m), 6.16(1H, s), 6.34(1H, s), 6.71(1H, s), 7.18-7.35(5H, m), 8.77(1H, s).

(表 17)

化合物番号	エステル	構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I-104			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.36(3H, s), 3.00-3.08(4H, m), 6.11(1H, s), 6.56(1H, s), 6.79(1H, s), 7.18-7.36(5H, m), 8.82(1H, s).
I-105			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.00-3.12(4H, m), 6.67(1H, s), 6.84(1H, s), 7.16-7.32(5H, m), 8.59(1H, s), 8.62(1H, s), 8.90(1H, s), 9.21(1H, s).

## 実施例 106

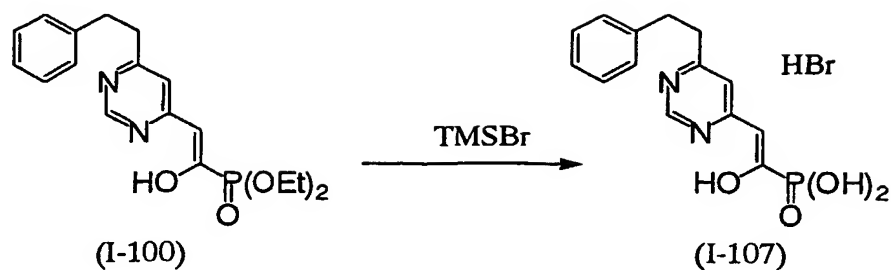


- 5 化合物(I-98)(100mg,0.28mmol)のメタノール(5ml)溶液に、3 N塩酸(1ml)を加え、室温下3時間攪拌した。反応液に水を加え、水溶液がアルカリ性を示すまで炭酸水素ナトリウムを加えた。酢酸エチルで洗浄した後、水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物(I-106)(44mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2.91-3.01 (4H, m), 6.01 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.18-7.28 (5H, m), 8.72 (1H, s).



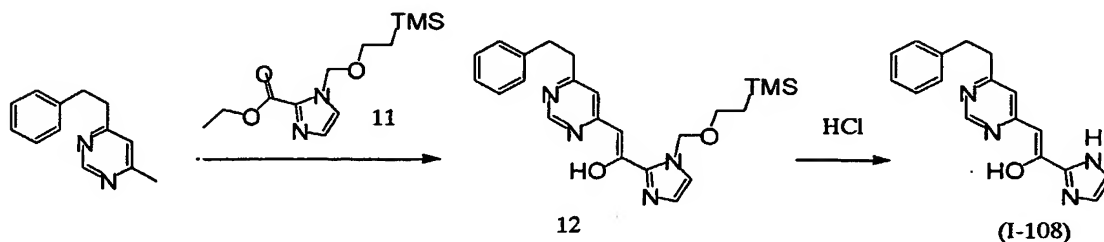
## 実施例 107



化合物 (I-100) (40mg, 0.11mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、トリメチルシリルプロミド (135mg, 0.88mmol) を加え、室温下 6 時間攪拌した。溶媒および  
 5 残留試薬を減圧下留去し得られた析出塩をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-107) (41mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 3.01 (3H, s), 6.06 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (6H, m), 8.95 (1H, s).

## 10 実施例 108

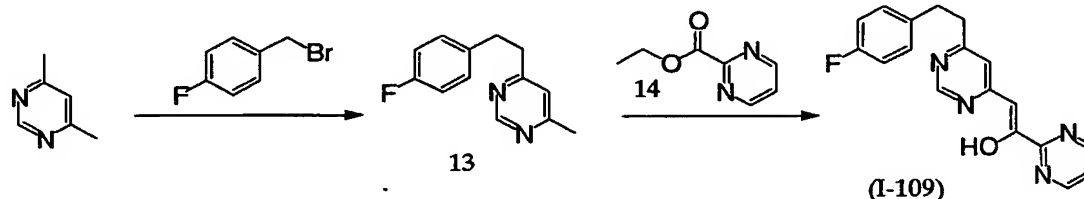


4-メチル-6-フェネチルピリミジン (293mg, 1.48mmol) の THF (10ml) 溶液に、  
 78℃ の冷却下  $n\text{-ブチルリチウム}$  (1.48mmol) を滴下した。次に化合物 11  
 (400mg, 1.48mmol) を加え、その後 0℃ に昇温して 30 分攪拌した。反応液に塩化  
 15 アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し化合物 12 の粗生成物を得た。この化合物 12 の粗生成物のジオキサン (3ml) 溶液に、3 N 塩酸 (2ml) を加え、70℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し水を加えて、水溶液がアルカリ性を示すまで炭酸水素ナトリウムを加えた。酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥し、溶媒を減圧下留去し得られた析出結晶をジエチ

ルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-108) (10mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.90-3.10 (4H,m), 6.56 (1H,s), 6.69 (1H,s), 7.10-7.30 (5H,m), 8.56 (1H,s), 9.09(1H,s).

## 5 実施例 109



4,6-ジメチルピリミジン(2.95g,27.2mmol)の THF(30ml)溶液に、-78℃の冷却下 n-ブチルリチウム溶液を滴下した。次に p-フルオロベンジルブロミド (5.15g,27.2mmol)を加え、0℃に昇温し30分攪拌した。反応液に水を加え水溶液  
10 が酸性を示すまで塩酸を加えた。水溶液を n-ヘキサンで洗浄した後、水溶液がアルカリ性を示すまで、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧下留去し化合物 13 (4.03g)を得た。

化合物 13 (430mg,2mmol)の THF(3ml)溶液に、氷冷下化合物 14 (280mg,2mmol)および t-ブトキシカリウム(450mg,4mmol)を加え、室温に昇温し  
15 て10分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-109) (250mg)を得た。

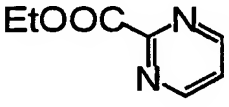
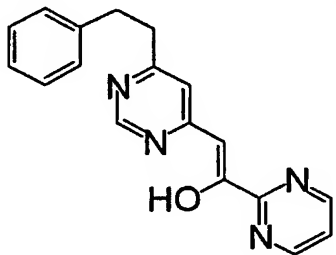
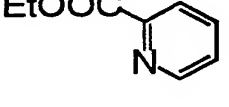
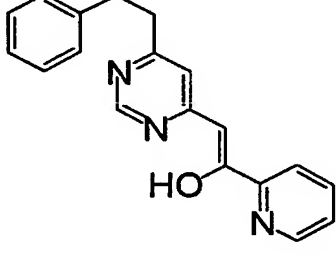
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.00-3.06 (4H,m), 6.86-7.02 (4H,m), 7.10-7.18 (2H,m), 7.29-7.34 (1H,m), 8.87 (2H,d,J=1.5Hz), 8.99 (1H,s).

20

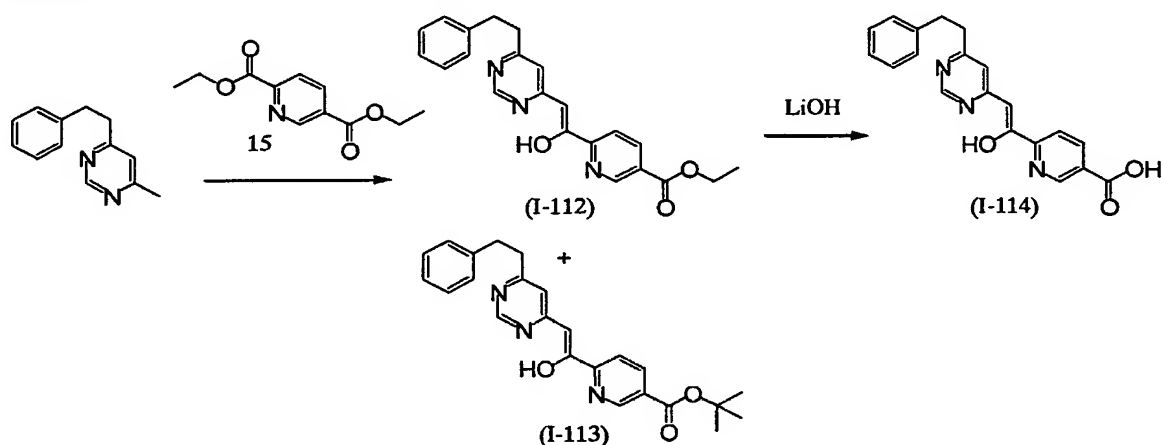
## 実施例 110、111

4-メチル-6-フェネチルピリミジンに対し、実施例 109と同様の合成法を用いて合成した。化合物の各構造およびデータを以下の表に示す。

(表 18)

化合物番号		構造式	<sup>1</sup> H-NMR
I-110			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.00-3.06(4H, m), 6.89(1H, s), 6.90(1H, d, J=1.5Hz), 7.18-7.35(6H, m), 8.86(2H, d, J=5.1Hz), 8.99(1H, s).
I-111			(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.00-3.06(4H, m), 6.70(1H, s), 6.83(1H, d, J=1.2Hz), 7.08-7.40(6H, m), 7.81(1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 8.01(1H, d, J=7.8Hz), 8.64(1H, d, J=3.6Hz), 8.86(2H, d, J=1.5Hz).

## 実施例 112、113、114



- 5 4-メチル-6-フェネチルピリミジン(8.8g,44.4mmol)の THF(220ml)溶液に、氷冷下化合物 15 (10.0g,44.4mmol)および t-ブトキシカリウム(10.5g,93.6mmol)を加え、室温に昇温して 10 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を
- 10 濃縮し化合物 (I-112) (7.38g)及び化合物 (I-113) (580mg)を得た。

## 化合物 (I-112)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.00-3.06 (4H, m), 4.44 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.30 (6H, m), 8.05 (1H, dd,  $J=8.4, 0.9\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, dd,  $J=2.1, 0.9\text{Hz}$ ).

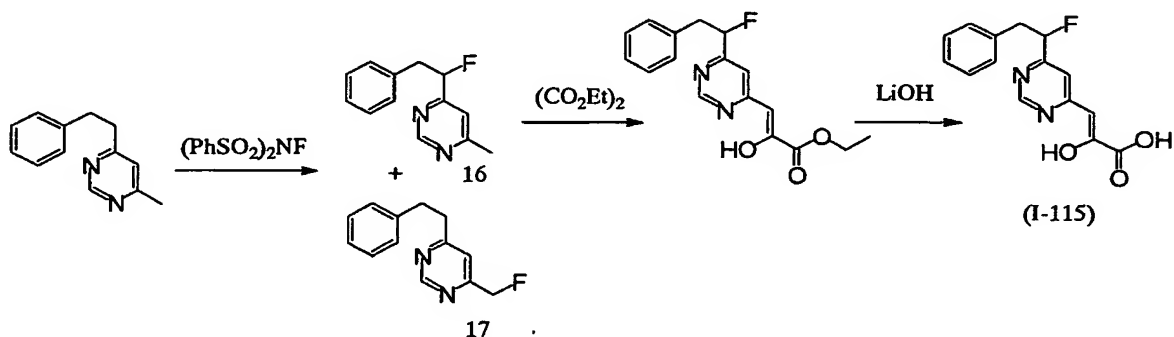
## 化合物 (I-113)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.62 (9H, s), 6.79 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.30 (6H, m), 8.03 (1H, dd,  $J=8.4, 0.6\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 9.15 (1H, dd,  $J=2.1, 0.9\text{Hz}$ ).

化合物 (I-112) (1.38g, 3.68mmol) のメタノール (50ml) 溶液に水酸化リチウム水溶液 (1N, 14ml) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、水を加えた。水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去し析出結晶をジエチルエーテルにて洗浄、減圧下乾燥して化合物 (I-114) (950mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 6.81 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.16-7.35 (6H, m), 8.05 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, m), 8.88 (1H, s), 9.10 (1H, m).

## 実施例 115



4-メチル-6-フェネチルピリミジン (1.3g, 6.6mmol) の THF (15ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  の冷却下 n-ブチルリチウム (6.6mmol) を滴下した。次に N-フルオロベンゼンスル

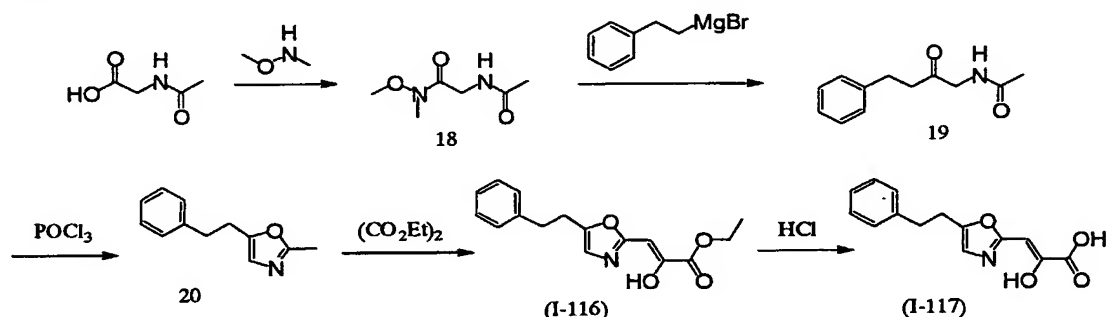
ホンイミド(2.3g,7.2mmol)を加え、室温に昇温した後30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し、化合物16および化合物17の混合物(1.3g)を得た。

上記得られた混合物に対し、実施例2、3と同様の合成法を用いて、化合物(I-115)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d6-DMSO}) \delta$ : 3.10-3.41 (2H,m), 5.77 (1H,ddd,J=4.2,8.7,48.6Hz), 6.38 (1H,s), 7.21-7.32 (5H,m), 7.50 (1H,s), 8.98 (1H,s).

10

実施例116、117



15

N-アセチルグリシン(3.51g,30mmol)のクロロホルム(30ml)とアセトニトリル(10ml)の混合溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.22g,33mmol)、HOBt(4.46g,30mmol)、WSCD(5.59g,36mmol)、及びトリエチルアミン(3.34g,33mmol)を加え室温下3時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノールで溶出する画分を濃縮して、化合物18(4.10g)を得た。

20

化合物18(4.40g,27.5mmol)のTHF(30ml)溶液に、氷冷下フェネチルマグネシウムブロミド(1M in THF,60mmol)を加え、その後室温に昇温し30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ク

クロロホルム-メタノールで溶出する画分を濃縮し化合物 19 (3.56g)を得た。

化合物 19 (1.5g, 7.3mmol)のトルエン溶液に、オキシ塩化リン(3g)を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し化合物 20 (1.1g)を得た。

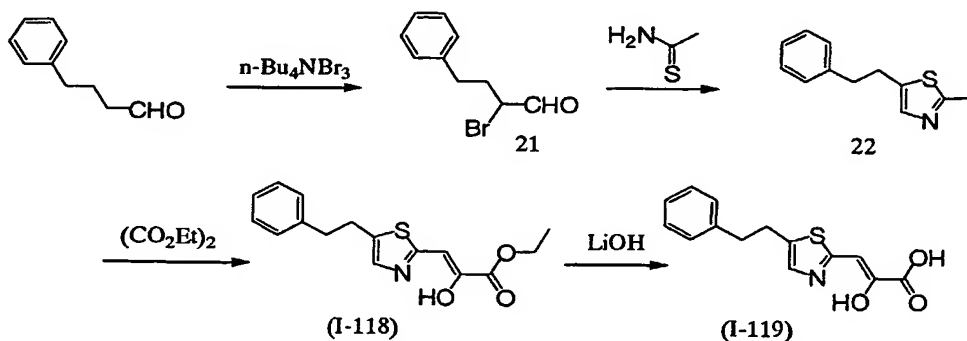
上記得られた化合物 20 に対し、実施例 2 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-116) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.99 (4H, s), 4.36 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.13-7.35 (5H, m).

化合物 (E-1) (50mg, 0.17mmol)のジオキサン(3ml)溶液に、3 N 塩酸(3ml)を加えた。50℃に加熱し3時間攪拌した後、水を加え、水溶液がアルカリ性を示すまで炭酸水素ナトリウムを加えた。その後、クロロホルムで洗浄し、水溶液が酸性を示すまでクエン酸を加えた。酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥し、溶媒を留去して化合物 (I-117) (31mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.85-3.05 (4H, m), 6.37 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.10-7.32 (5H, m).

#### 実施例 118、119



4-フェニル-1-ブタナール(1.48g, 10mmol)のアセトニトリル(50ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムトリブロミド(4.82g, 10mmol)を加え、50℃で30分攪拌

した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出、洗浄、乾燥した。溶媒を留去して化合物 2 1 (2.21g)を得た。

化合物 2 1 (1.0g, 4.4mmol) のアセトニトリル (10ml) 溶液に、チオアセトアミド (660mg, 8.8mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出、洗浄、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し化合物 2 2 (750mg)を得た。

化合物 2 2 に対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて化合物 (I-118)、化合物 (I-119) を得た。

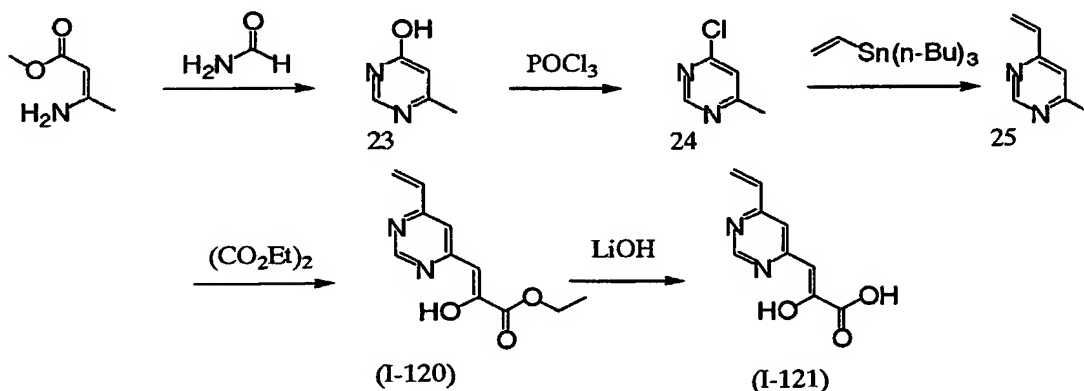
10 化合物 (I-118)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, s), 7.15-7.38 (5H, m), 7.42 (1H, s).

化合物 (I-119)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.93 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 7.18-7.38 (5H, m), 7.48 (1H, s).

実施例 120、121



30%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (275mmol) に、メチル-3-アミノクロトネイト (12.5g, 110mmol) およびホルムアミド (50g, 1.1mol) を加え、3 時間加

熱還流し、その後メタノールを留去した。THF(100ml)を加え、上澄み液を除去した。この操作を3回行い、残留物にメタノール及び塩化アンモニウム(16g)を加え、不溶物をろ過した。減圧下溶媒を留去して化合物23(10.5g)を得た。

化合物23(10.45g,95mmol)にオキシ塩化リン(50g)を加え、110℃で20分攪拌した。反応液を氷水中にゆっくりと加え、その後、水溶液がアルカリ性になるまで水酸化ナトリウムを加えた。ジエチルエーテルで抽出、洗浄、乾燥し、溶媒を留去して化合物24(8.35g)を得た。

化合物24(6.95g,54mmol)のN-メチルピロリドン溶液に、トリブチルビニル鉛(18g,57mmol)およびPd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.1g,2.7mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出、洗浄、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテルで溶出する画分を濃縮し、化合物25(5.51g)を得た。

化合物25に対し、実施例112、114と同様の合成法を用いて、化合物(I-120)および化合物(I-121)を得た。

15 化合物(I-120)

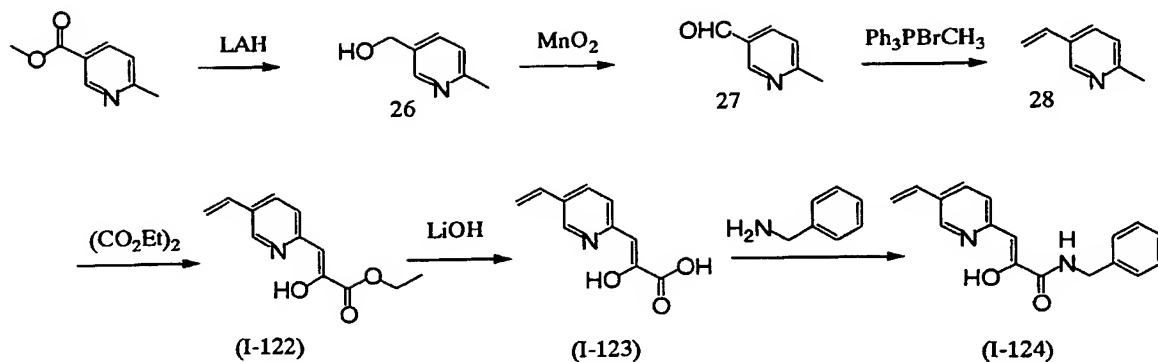
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (3H,t,J=7.4Hz), 4.37 (2H,q,J=7.4Hz), 5.74 (1H,dd,J=10.8,1.5Hz), 6.45 (1H,s), 6.50 (1H,dd,J=17.1,1.5Hz), 6.71 (1H,dd,J=17.1,10.8Hz), 8.89 (1H,s).

化合物(I-121)

20 <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 5.74 (1H,d,J=11.0Hz), 6.28 (1H,s), 6.47 (1H,d,J=17.0Hz), 6.74 (1H,dd,J=11.0,17.0Hz), 7.40 (1H,s), 8.82 (1H,s).

実施例122、123、124





リチウムアルミニウムヒドライド(2.5g,66mmol)の THF(100ml)溶液に、氷冷  
下 6-メチルニコチン酸メチルエステル(10g,66mmol)を加え、室温に昇温して 10  
分攪拌した。再び氷冷下にて酢酸エチル及び水を加え、水素の発生が終わるまで  
5 攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムを加えてろ過、乾燥し、溶媒を留去  
し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで  
溶出する画分を濃縮し、化合物 2 6 (7.9g)を得た。

化合物 2 6 (7.9g,64mmol)のクロロホルム(100ml)溶液に、二酸化マンガ  
(27.9g,321mmol)を加え、60℃で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去  
10 して化合物 2 7 (7.1g)を得た。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(22.0g,61.5mmol)の THF(50ml)に、  
氷冷下 n-ブチルリチウム(61.5mmol)を滴下し、30 分攪拌した。その後化合物 2  
7 (7.1g,58.6mmol)の THF(20ml)溶液を滴下し、室温に昇温して 1 時間攪拌した。  
反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、洗浄、乾燥した。溶媒を留去し  
15 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢  
酸エチルで溶出する画分を濃縮し、化合物 2 8 (8.0g)を得た。

化合物 2 8 (7.0g,58.6mmol)の THF(200ml)溶液に、シュウ酸ジエチル  
(85.7g,58.6mmol)および t-ブトキシカリウム(13.2g,58.6mmol)を加え、加熱還流  
下 4 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出  
20 し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた析出結晶を n-ヘキサンにて洗浄、減  
圧下乾燥して化合物 (I-122) (5.7g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, s), 6.69 (1H, dd,  $J=11.0, 17.6\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=2.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

- 5 化合物 (I-122) に対し、実施例 3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-123) を得た。

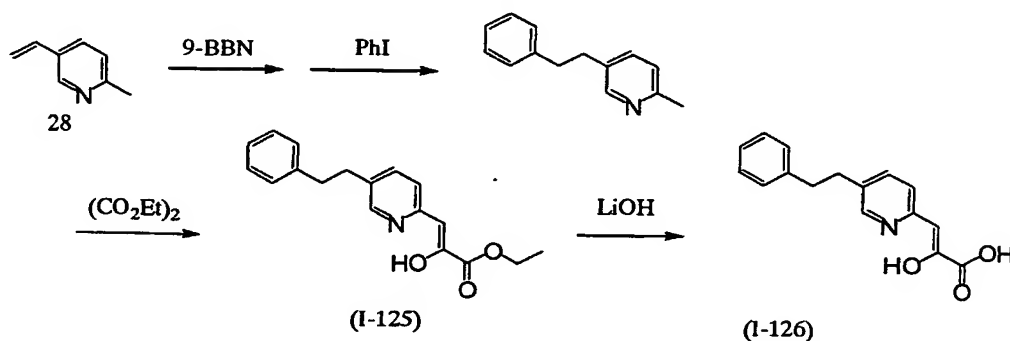
$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 5.42 (1H, d,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, s), 6.77 (1H, dd,  $J=11.3, 17.7\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.1, 8.5\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

- 10 化合物 (I-123) に対し、実施例 60 と同じ合成法を用いて、化合物 (I-124) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4.60 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.38 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=11.1, 17.7\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.42 (5H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.7\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

15

#### 実施例 125、126



化合物 28 (330mg, 2.8mmol) の THF(2ml) 溶液に、9-BBN(0.5M in THF, 5.5mmol)を加え、60°Cで 3 時間攪拌した。その後室温に冷却し、ヨードベンゼン (1.7g, 8.3mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (3M, 8.3mmol) および  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (226mg, 0.3mmol)を加え、50°Cで 3 時間攪拌した。反応液に水を加

え、酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し、2-メチル-5-フェネチルピリジン(540mg)を得た。

上記得られた 2-メチル-5-フェネチルピリジンに対し、実施例 2、3 と同様の合成法を用いて、化合物 (I-125)、化合物 (I-126) を得た。

化合物 (I-125)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.39 (3H,t,J=7.1Hz), 4.35 (2H,q,J=7.1Hz), 6.54 (1H,s), 7.08-7.32 (6H,m), 7.47 (1H,dd,J=2.1,7.8Hz), 8.20 (1H,d,J=2.4Hz).

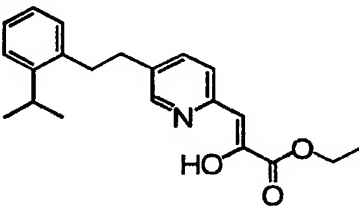
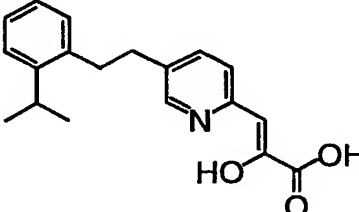
化合物 (I-126)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 2.92 (4H,s), 6.52 (1H,s), 7.15-7.31 (5H,m), 7.42 (1H,d,J=8.4Hz), 7.77 (1H,dd,J=2.1,8.1Hz), 8.36 (1H,d,J=2.1Hz).

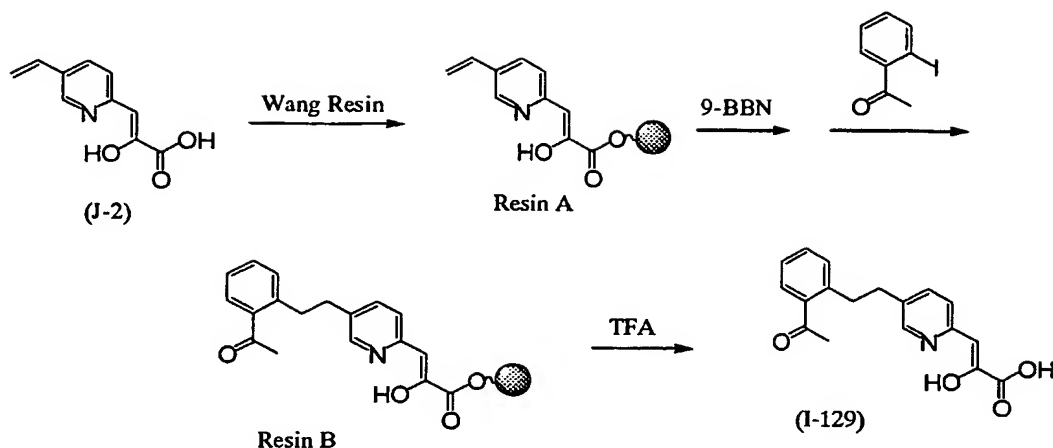
実施例 127、128

2-イソプロピルヨードベンゼンを用い、上記同様の反応により合成した。化合物の各構造及びデータを以下の表に示す。

(表 19)

化合物番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$
I-127		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.21(6H,d,J=6.7Hz), 1.39(3H,t,J=7.0Hz), 2.80-3.00(4H,m), 3.00-3.18(1H,m), 4.35(2H,q,J=7.0), 6.54(1H,s), 7.00-7.30(5H,m), 7.48(1H,dd,J=2.1,5.8Hz), 8.21(1H,d,J=2.1Hz).
I-128		( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1.14(6H,d,J=6.9Hz), 2.80-3.00(4H,m), 3.00-3.20(1H,m), 6.52(1H,s), 7.05-7.30(4H,m), 7.43(1H,d,J=8.0Hz), 7.76(1H,dd,J=2.2,6.0Hz), 8.35(1H,d,J=2.2Hz).

## 実施例 1 2 9



Wang Resin(5.59g,0.65mmol/g)に DMF(80ml)を加え、更に化合物 (J-2)  
 (1.39g,7.27mmol)、HOBT(982mg,7.27mmol)、N-メチルモルホリン  
 5 (1.47g,14.5mmol)、及び PyBop(3.78g,7.27mmol)を加え、室温下 24 時間攪拌し  
 た。得られた固相を DMF、水、メタノール、及び塩化メチレンで洗浄し、減圧下  
 乾燥して、Resin A(5.84g)を得た。

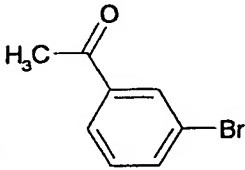
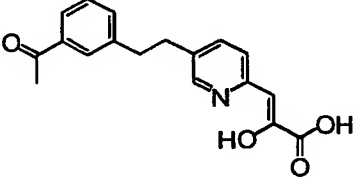
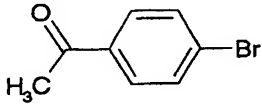
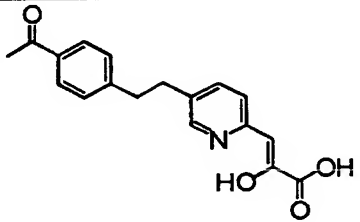
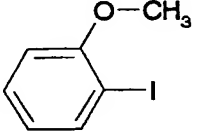
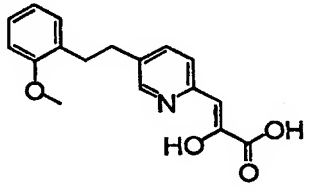
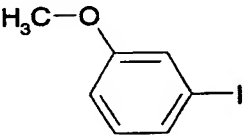
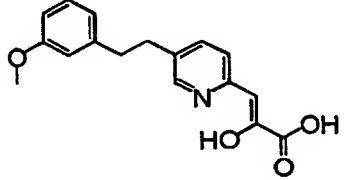
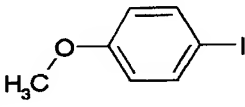
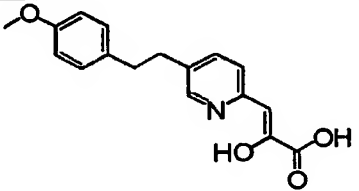
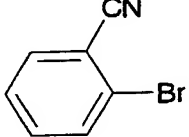
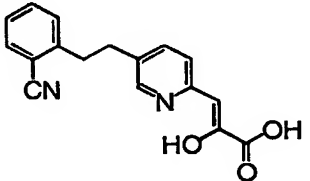
Resin A(30mg)に THF(0.4ml)を加え、更に 9-BBN(0.5M in THF,0.4ml)を加え  
 て、室温下 4 時間攪拌した。その後、炭酸カリウム水溶液(2M,0.1ml)を加え、2  
 10 -アセチルヨードベンゼン(41mg,0.2mmol)、及び PdCl<sub>2</sub>(dppf)(3mg)を加えて、  
 50°Cで 20 時間攪拌した。得られた固相を DMF、水、メタノール、及び塩化メチ  
 レンで洗浄して Resin B を得た。

Resin B に 20 %TFA-塩化メチレン溶液を加え、室温下 1 時間攪拌した。反  
 応液を減圧下溶媒留去し、化合物 (I-129) の粗生成物を得た。生成物は  
 15 LC-MS スペクトル分析により、[M+H]<sup>+</sup>が確認された。

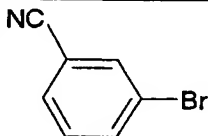
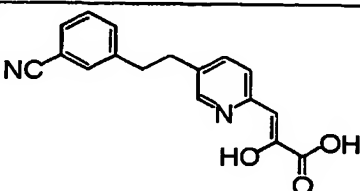
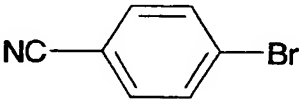
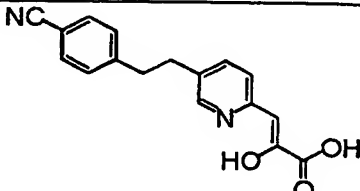
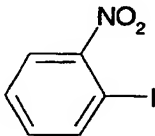
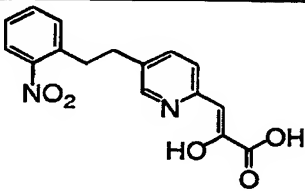
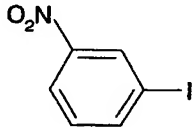
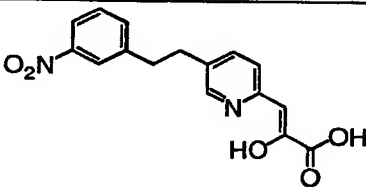
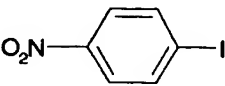
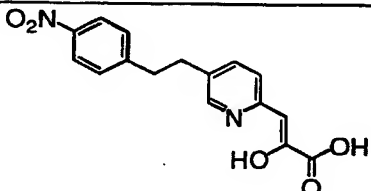
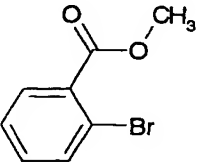
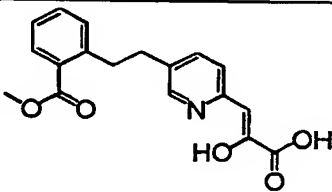
## 実施例 1 3 0 - 1 7 4

各種ハロゲン化物を用い、上記同様の反応を用いて合成した。用いた各ハロゲ  
 ン化物、及び各化合物の構造を以下の表に示す。各生成物は LC-MS スペクトル  
 分析により、[M+H]<sup>+</sup>が確認された。

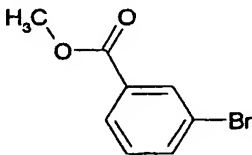
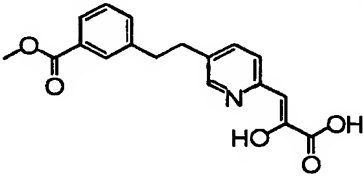
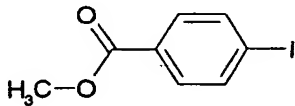
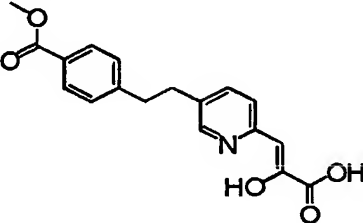
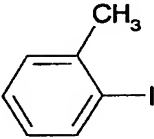
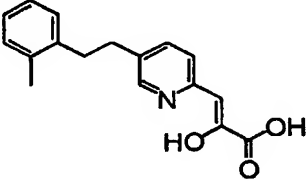
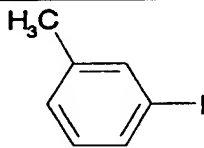
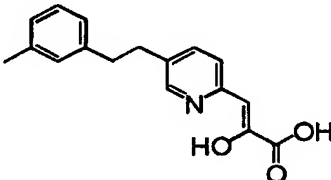
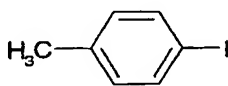
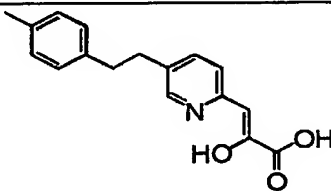
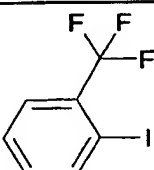
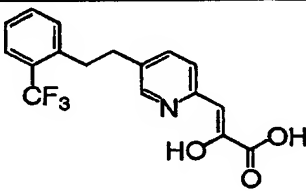
(表 20)

化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 130		
I - 131		
I - 132		
I - 133		
I - 134		
I - 135		

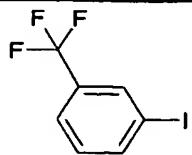
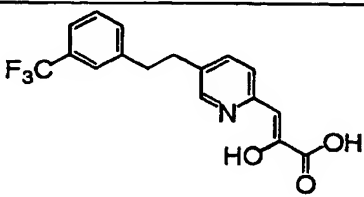
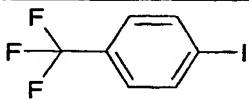
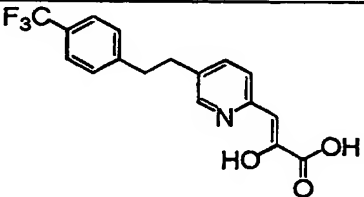
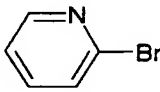
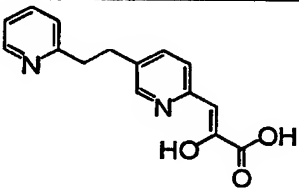
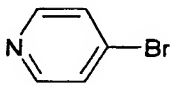
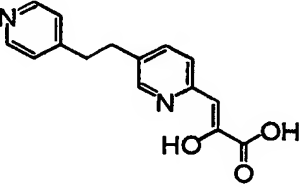
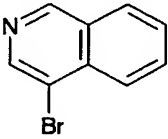
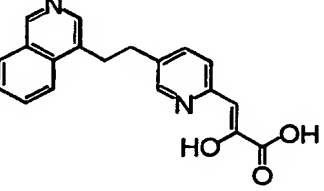
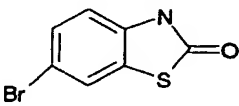
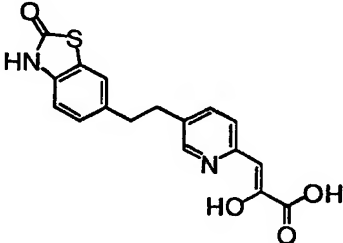
(表 2 1)

化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 1 3 6		
I - 1 3 7		
I - 1 3 8		
I - 1 3 9		
I - 1 4 0		
I - 1 4 1		

(表 2 2)

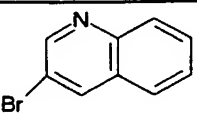
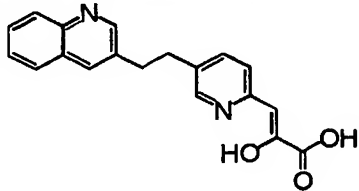
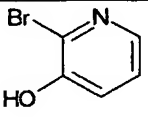
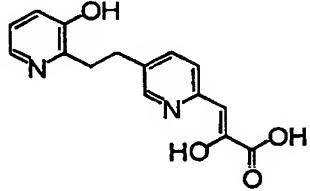
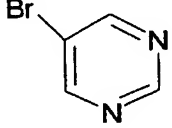
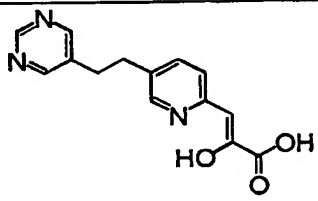
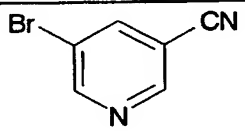
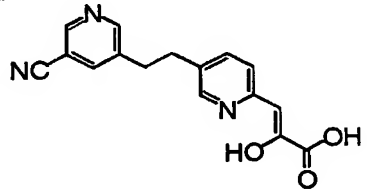
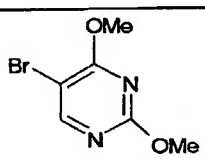
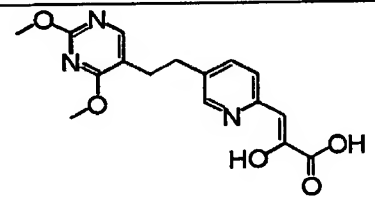
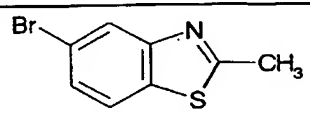
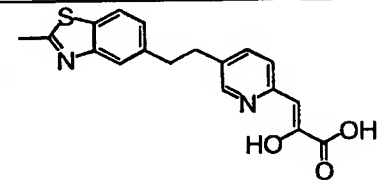
化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 1 4 2		
I - 1 4 3		
I - 1 4 4		
I - 1 4 5		
I - 1 4 6		
I - 1 4 7		

(表 2 3)

化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 1 4 8		
I - 1 4 9		
I - 1 5 0		
I - 1 5 1		
I - 1 5 2		
I - 1 5 3		



(表 2 4)

化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 1 5 4		
I - 1 5 5		
I - 1 5 6		
I - 1 5 7		
I - 1 5 8		
I - 1 5 9		

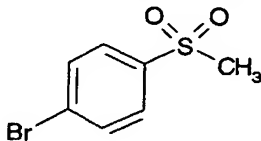
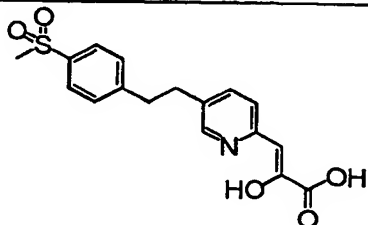
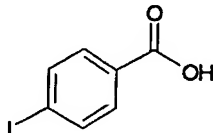
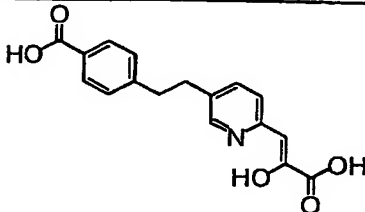
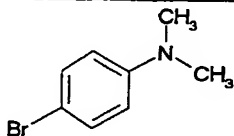
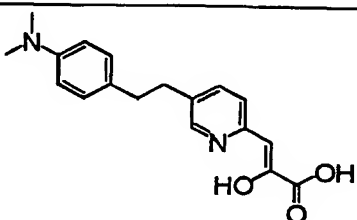
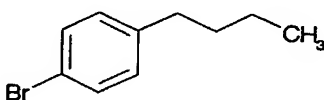
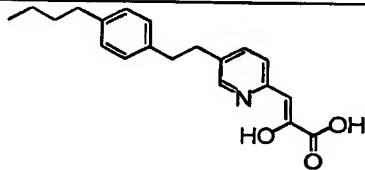
(表 25)

化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 160		
I - 161		
I - 162		
I - 163		
I - 164		
I - 165		

(表 26)

化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I - 166		
I - 167		
I - 168		
I - 169		
I - 170		
I - 171		

(表 27)

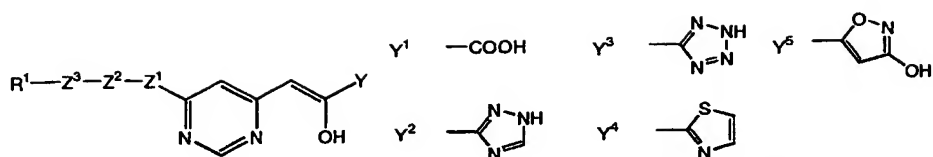
化合物番号	ハロゲン化物 (原料)	構造式
I-172		
I-173		
I-174		
I-175		

## 実施例 175

5    ピリミジン誘導体についても、同様に固相合成を行うことができた。上記の式 (J-2) で示される化合物の変わりに、3-(6-ビニルピリミジン-4-イル)-2-ヒドロキシアクリル酸を使用して行った。

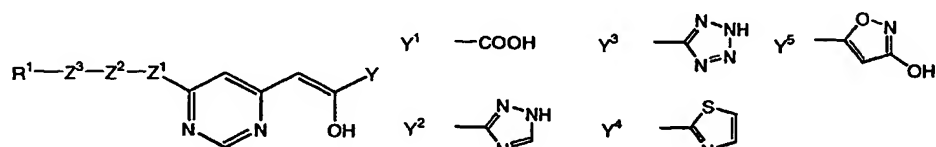
上記の化合物と同様に、本発明化合物として、例えば、以下の化合物も合成することができる。

(表 28)



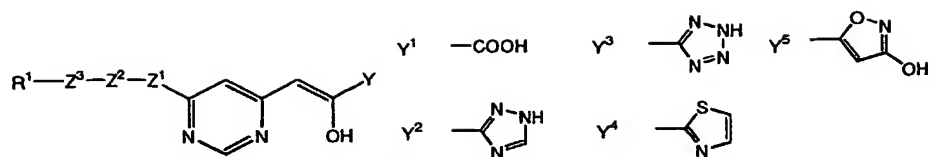
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
B-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>1</sup>
B-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>1</sup>
B-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-18	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>1</sup>
B-19	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-20	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-21	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-22	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-23	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-24	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-25	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-26	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>1</sup>
B-27	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
B-28	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>1</sup>

(表 29)



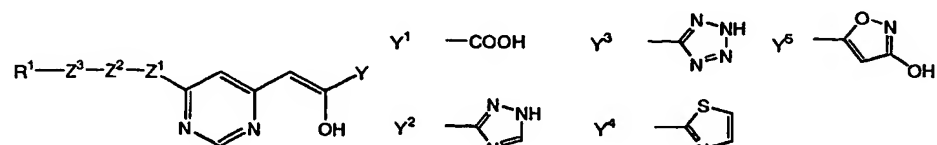
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
B-29	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
C-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
C-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
C-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
C-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>

(表 30)



化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
C-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
C-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
C-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
D-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
D-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
D-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
D-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>

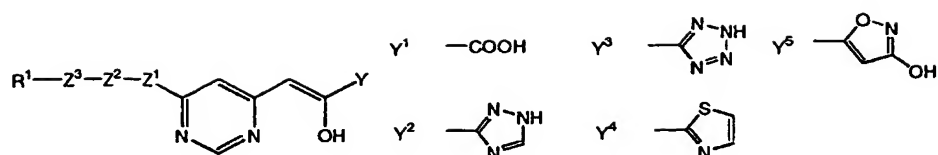
(表 3 1)



化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
D-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
D-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
D-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
D-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
E-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
E-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
E-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
E-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>

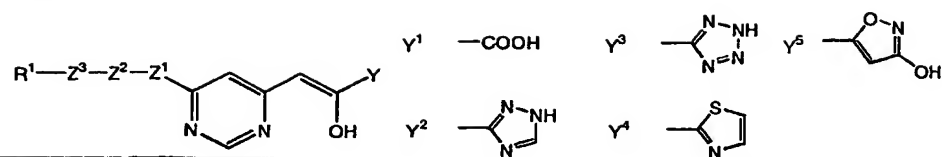


(表 3 2)



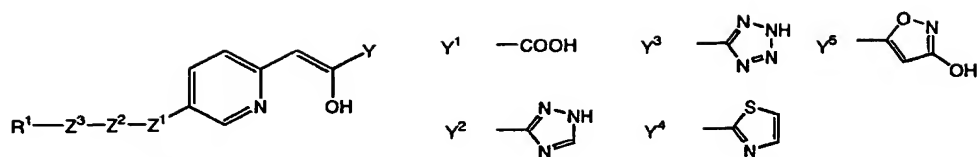
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
E-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
E-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
E-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
E-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
F-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
F-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
F-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
F-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>

(表 3 3)



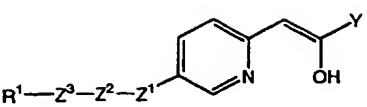
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
F-2 4	単結合	NH SO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-2 5	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-2 6	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-2 7	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
F-2 8	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
F-2 9	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
F-3 0	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>

(表 3 4)

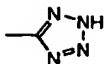


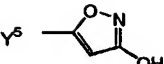
化合物 番号	$Z^1$	$Z^2$	$Z^3$	$R^1$	$Y$
G-1	単結合	O	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
G-2	$CH_2$	O	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-3	単結合	$CH_2CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-4	単結合	S	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
G-5	$CH_2$	S	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-8	単結合	$CH=CH$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-9	単結合	$NHSO_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-10	単結合	$SO_2NH$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-11	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-12	単結合	NH	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
G-13	$CH_2$	NH	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-14	単結合	CO	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
G-15	$CH_2$	CO	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
G-16	$CH_2$	O	単結合	Ph	$Y^1$
G-18	単結合	S	$CH_2$	Ph	$Y^1$
G-19	$CH_2$	S	単結合	Ph	$Y^1$
G-20	単結合	CONH	単結合	Ph	$Y^1$
G-21	単結合	NHCO	単結合	Ph	$Y^1$
G-22	単結合	$CH=CH$	単結合	Ph	$Y^1$
G-23	単結合	$NHSO_2$	単結合	Ph	$Y^1$
G-24	単結合	$SO_2NH$	単結合	Ph	$Y^1$
G-25	単結合	$CH_2$	単結合	Ph	$Y^1$
G-26	単結合	NH	$CH_2$	Ph	$Y^1$
G-27	$CH_2$	NH	単結合	Ph	$Y^1$
G-28	単結合	CO	$CH_2$	Ph	$Y^1$

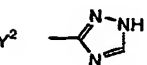
(表 3 5)

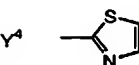


Y<sup>1</sup> —COOH

Y<sup>3</sup> 

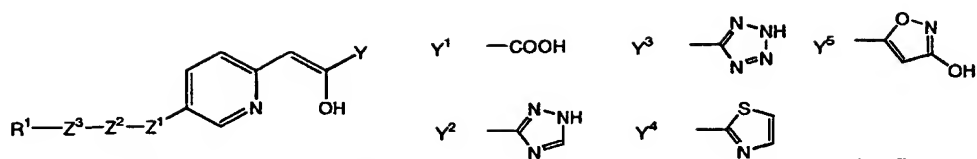
Y<sup>5</sup> 

Y<sup>2</sup> 

Y<sup>4</sup> 

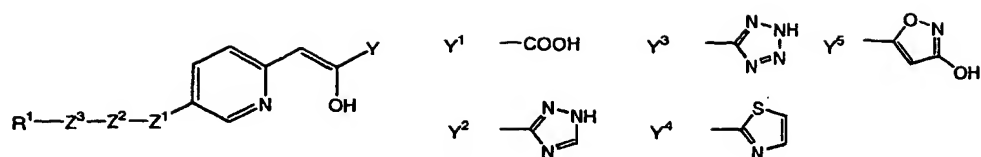
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
G-29	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
H-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
H-16	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-17	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-18	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
H-19	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-20	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-21	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-22	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-23	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-24	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-25	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
H-26	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>

(表 3 6)



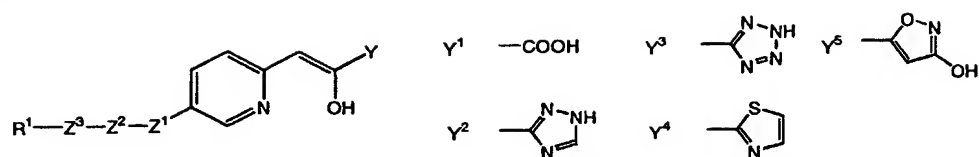
化合物 番号	$Z^1$	$Z^2$	$Z^3$	$R^1$	$Y$
H-27	$CH_2$	NH	単結合	Ph	$Y^2$
H-28	単結合	CO	$CH_2$	Ph	$Y^2$
H-29	$CH_2$	CO	単結合	Ph	$Y^2$
J-1	単結合	O	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^3$
J-2	$CH_2$	O	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-3	単結合	$CH_2CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-4	単結合	S	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^3$
J-5	$CH_2$	S	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-8	単結合	$CH=CH$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-9	単結合	$NHSO_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-10	単結合	$SO_2NH$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-11	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-12	単結合	NH	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^3$
J-13	$CH_2$	NH	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-14	単結合	CO	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^3$
J-15	$CH_2$	CO	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
J-16	単結合	O	$CH_2$	Ph	$Y^3$
J-17	$CH_2$	O	単結合	Ph	$Y^3$
J-18	単結合	$CH_2CH_2$	単結合	Ph	$Y^3$
J-19	単結合	S	$CH_2$	Ph	$Y^3$
J-20	$CH_2$	S	単結合	Ph	$Y^3$
J-21	単結合	CONH	単結合	Ph	$Y^3$
J-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	$Y^3$
J-23	単結合	$CH=CH$	単結合	Ph	$Y^3$
J-24	単結合	$NHSO_2$	単結合	Ph	$Y^3$

(表 37)



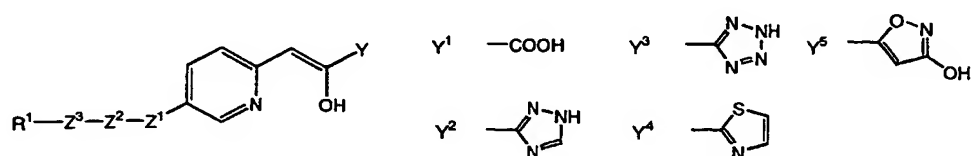
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
J-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
J-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
J-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
J-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
J-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
J-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
K-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
K-16	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
K-17	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
K-18	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
K-19	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
K-20	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
K-21	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>

(表 38)



化合物 番号	$Z^1$	$Z^2$	$Z^3$	$R^1$	$Y$
K-22	単結合	$CH=CH$	単結合	Ph	$Y^4$
K-23	単結合	$NHSO_2$	単結合	Ph	$Y^4$
K-24	単結合	$SO_2NH$	単結合	Ph	$Y^4$
K-25	単結合	$CH_2$	単結合	Ph	$Y^4$
K-26	単結合	NH	$CH_2$	Ph	$Y^4$
K-27	$CH_2$	NH	単結合	Ph	$Y^4$
K-28	単結合	CO	$CH_2$	Ph	$Y^4$
K-29	$CH_2$	CO	単結合	Ph	$Y^4$
L-1	単結合	O	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^5$
L-2	$CH_2$	O	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-3	単結合	$CH_2CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^6$
L-4	単結合	S	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^5$
L-5	$CH_2$	S	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-8	単結合	$CH=CH$	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-9	単結合	$NHSO_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-10	単結合	$SO_2NH$	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-11	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-12	単結合	NH	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^5$
L-13	$CH_2$	NH	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-14	単結合	CO	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^6$
L-15	$CH_2$	CO	単結合	4-F-Ph	$Y^5$
L-16	単結合	O	$CH_2$	Ph	$Y^5$
L-17	$CH_2$	O	単結合	Ph	$Y^5$
L-18	単結合	$CH_2CH_2$	単結合	Ph	$Y^6$
L-19	単結合	S	$CH_2$	Ph	$Y^5$

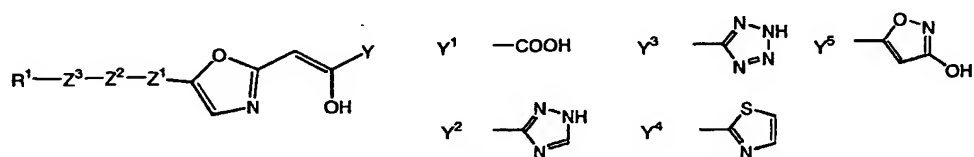
(表 3 9)



化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
L-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
L-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
L-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
L-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>

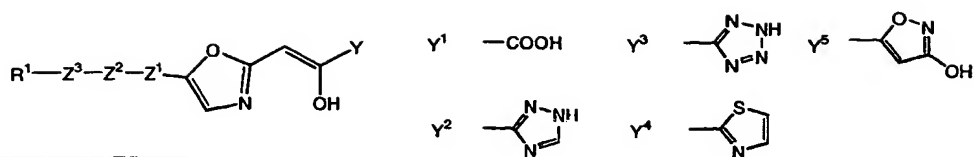


(表 40)



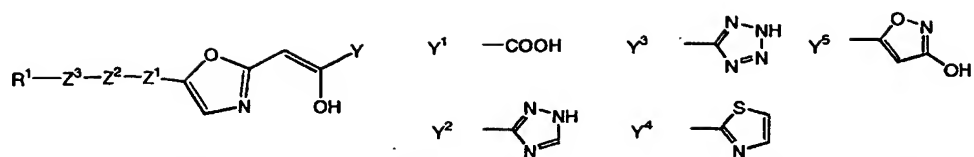
化合物 番号	$Z^1$	$Z^2$	$Z^3$	$R^1$	$Y$
M-1	単結合	O	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
M-2	$CH_2$	O	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-3	単結合	$CH_2CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-4	単結合	S	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
M-5	$CH_2$	S	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-8	単結合	$CH=CH$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-9	単結合	$NHSO_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-10	単結合	$SO_2NH$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-11	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-12	単結合	NH	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
M-13	$CH_2$	NH	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-14	単結合	CO	$CH_2$	4-F-Ph	$Y^1$
M-15	$CH_2$	CO	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
M-16	単結合	O	$CH_2$	Ph	$Y^1$
M-17	$CH_2$	O	単結合	Ph	$Y^1$
M-19	単結合	S	$CH_2$	Ph	$Y^1$
M-20	$CH_2$	S	単結合	Ph	$Y^1$
M-21	単結合	CONH	単結合	Ph	$Y^1$
M-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	$Y^1$
M-23	単結合	$CH=CH$	単結合	Ph	$Y^1$
M-24	単結合	$NHSO_2$	単結合	Ph	$Y^1$
M-25	単結合	$SO_2NH$	単結合	Ph	$Y^1$
M-26	単結合	$CH_2$	単結合	Ph	$Y^1$
M-27	単結合	NH	$CH_2$	Ph	$Y^1$
M-28	$CH_2$	NH	単結合	Ph	$Y^1$

(表 4 1)



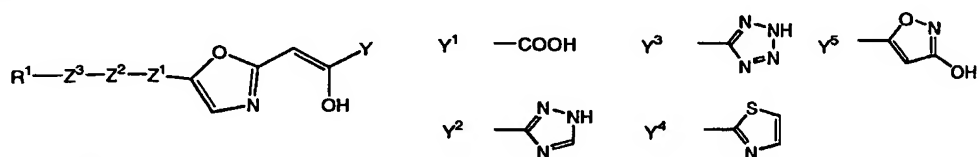
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
M-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>1</sup>
M-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>1</sup>
N-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>2</sup>
N-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
N-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-18	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
N-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>

(表 4 2)



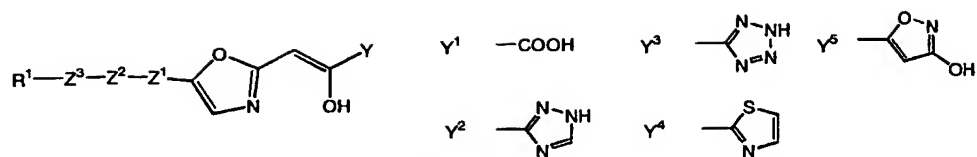
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
N-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
N-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
N-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>2</sup>
N-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>2</sup>
O-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
O-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
O-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-18	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
O-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>

(表 4 3)



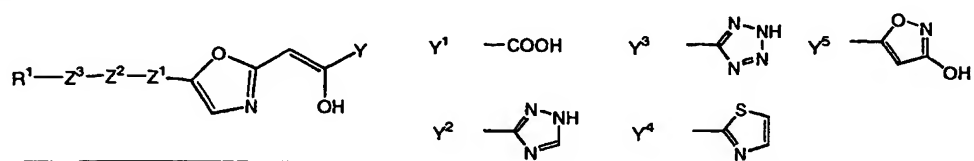
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
O-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
O-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
O-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>3</sup>
O-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
P-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
P-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
P-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-18	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>

(表 4 4)



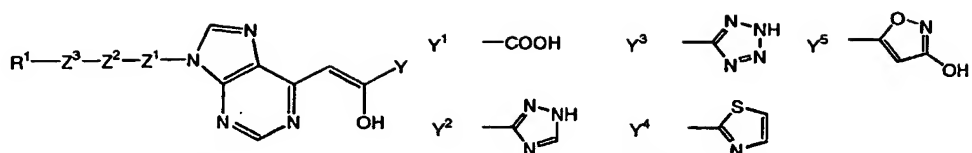
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
P-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-25	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-26	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
P-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
P-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>4</sup>
P-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
Q-1	単結合	O	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-2	CH <sub>2</sub>	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-3	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-4	単結合	S	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-5	CH <sub>2</sub>	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-6	単結合	CONH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-7	単結合	NHCO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-8	単結合	CH=CH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-9	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-10	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-11	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-12	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-13	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-14	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-15	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
Q-16	単結合	O	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>

(表 4 5)



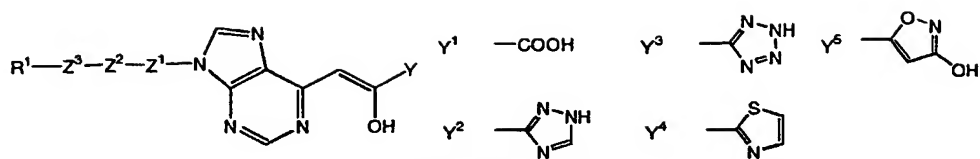
化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
Q-17	CH <sub>2</sub>	O	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-18	単結合	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-19	単結合	S	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-20	CH <sub>2</sub>	S	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-21	単結合	CONH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-22	単結合	NHCO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-23	単結合	CH=CH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-24	単結合	NHSO <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-25	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-26	単結合	SO <sub>2</sub> NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-27	単結合	NH	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-28	CH <sub>2</sub>	NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-29	単結合	CO	CH <sub>2</sub>	Ph	Y <sup>5</sup>
Q-30	CH <sub>2</sub>	CO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>

(表 4 6)



化合物 番号	$Z^1$	$Z^2$	$Z^3$	$R^1$	$Y$
R-1	単結合	$SO^2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
R-2	単結合	O	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
R-3	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
R-4	単結合	S	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
R-5	単結合	CO	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
R-6	単結合	NH	単結合	4-F-Ph	$Y^1$
R-7	単結合	$SO^2$	単結合	Ph	$Y^1$
R-8	単結合	O	単結合	Ph	$Y^1$
R-9	単結合	S	単結合	Ph	$Y^1$
R-10	単結合	CO	単結合	Ph	$Y^1$
R-11	単結合	NH	単結合	Ph	$Y^1$
S-1	単結合	$SO^2$	単結合	4-F-Ph	$Y^2$
S-2	単結合	O	単結合	4-F-Ph	$Y^2$
S-3	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^2$
S-4	単結合	S	単結合	4-F-Ph	$Y^2$
S-5	単結合	CO	単結合	4-F-Ph	$Y^2$
S-6	単結合	NH	単結合	4-F-Ph	$Y^2$
S-7	単結合	$SO^2$	単結合	Ph	$Y^2$
S-8	単結合	O	単結合	Ph	$Y^2$
S-9	単結合	$CH_2$	単結合	Ph	$Y^2$
S-10	単結合	S	単結合	Ph	$Y^2$
S-11	単結合	CO	単結合	Ph	$Y^2$
S-12	単結合	NH	単結合	Ph	$Y^2$
T-1	単結合	$SO^2$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
T-2	単結合	O	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
T-3	単結合	$CH_2$	単結合	4-F-Ph	$Y^3$
T-4	単結合	S	単結合	4-F-Ph	$Y^3$

(表 4 7)



化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
T-5	単結合	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
T-6	単結合	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>3</sup>
T-7	単結合	SO <sup>2</sup>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
T-8	単結合	O	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
T-9	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
T-10	単結合	S	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
T-11	単結合	CO	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
T-12	単結合	NH	単結合	Ph	Y <sup>3</sup>
U-1	単結合	SO <sup>2</sup>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
U-2	単結合	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
U-3	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
U-4	単結合	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
U-5	単結合	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
U-6	単結合	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>4</sup>
U-7	単結合	SO <sup>2</sup>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
U-8	単結合	O	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
U-9	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
U-10	単結合	S	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
U-11	単結合	CO	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
U-12	単結合	NH	単結合	Ph	Y <sup>4</sup>
V-1	単結合	SO <sup>2</sup>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
V-2	単結合	O	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
V-3	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
V-4	単結合	S	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
V-5	単結合	CO	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
V-6	単結合	NH	単結合	4-F-Ph	Y <sup>5</sup>
V-7	単結合	SO <sup>2</sup>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>



(表 4 8)

化合物 番号	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Y
V-8	単結合	O	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
V-9	単結合	CH <sub>2</sub>	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
V-10	単結合	S	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
V-11	単結合	CO	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>
V-12	単結合	NH	単結合	Ph	Y <sup>5</sup>

## 試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べ

5 た。

## (1) DNA 溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各 DNA を、KTE バッファ  
 ー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させる  
 ことにより、基質 DNA 溶液 (2pmol/μl) およびターゲット DNA 溶液 (5pmol/μl)  
 10 を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニ  
 ーリングさせてから用いた。

## (基質 DNA 配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

## 15 (ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (I C<sub>50</sub> 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 10mM  $\text{NaHCO}_3$ ) に溶かし、濃度を  $40 \mu\text{g/ml}$  にした。この溶液、各  $50 \mu\text{l}$  をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、 $4^\circ\text{C}$  で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7mM  $\text{NaCl}$ , 0.27mM  $\text{KCl}$ , 0.43mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0.14mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー  $300 \mu\text{l}$  を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 ( $2\text{pmol}/\mu\text{l}$ )  $50 \mu\text{l}$  を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

- 10 次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM  $\text{MnCl}_2$ , 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol,  $500 \mu\text{g/ml}$  bovine serum albumin -fraction V)  $12 \mu\text{l}$ 、ターゲット DNA ( $5\text{pmol}/\mu\text{l}$ )  $1 \mu\text{l}$  および蒸留水  $32 \mu\text{l}$  から調製した反応溶液  $45 \mu\text{l}$  を加えた。さらに各ウエルに被検化合物の DMSO 溶液  $6 \mu\text{l}$  を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO  $6 \mu\text{l}$  を加える。次にインテグラーゼ溶液 ( $30\text{pmol}$ )  $9 \mu\text{l}$  を加え、
- 15 良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea)  $9 \mu\text{l}$  を加えた。

- 各プレートを  $30^\circ\text{C}$  で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッ
- 20 ーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ベーリンガー社製) を  $100 \mu\text{l}$  加え、 $30^\circ\text{C}$  で 1 時間結合させた後、0.05% Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッ
- 25 ー (組成: 10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製), 5mM  $\text{MgCl}_2$ , 100mM  $\text{NaCl}$ , 100mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を  $150 \mu\text{l}$  加えて  $30^\circ\text{C}$  で 2 時間反応させ、1 N  $\text{NaOH}$  溶液  $50 \mu\text{l}$  を加え反応を止めた後、各ウ

エルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

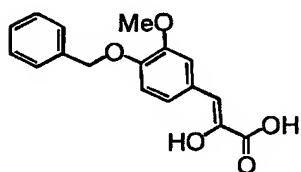
$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs. ; 化合物のウエルの吸光度

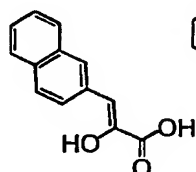
NC abs. : NC の吸光度

5      PC abs. : PC の吸光度

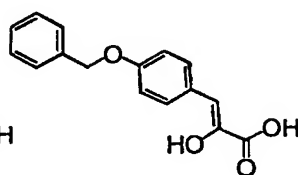
阻害率 50 % に相当する化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を以下の表に示す。なお、比較例として、以下に示す化合物 (X-1 ~ 3) を使用した。表中の化合物 No. は実施例の化合物 No. を示す。



X-1



X-2



X-3

10

(表 4 9)

化合物 No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
I-2	0.53
I-3	0.31
I-7	1.3
I-9	2.9
I-14	0.95
I-15	3.17
I-17	3.4
I-24	0.3
I-25	0.13
I-27	0.68
I-35	0.44
I-46	0.55
I-47	0.5
I-49	5.6
X-1	>100
X-2	>100
X-3	>100

上記に示した化合物以外にも高活性の化合物としては、化合物 I-91, 95, 97, 103, 109, 110, 111, 114, 115, 117, 119 などが挙げられる。従って、本発明化合物において、特にこれらの化合物が好ましい。

5

#### 製剤例

以下に示す製剤例 1～8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、式 (I) で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される

10 塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

#### (製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

用量

(mg/カプセル)

15	活性成分	250
	デンプン (乾燥)	200

ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460 mg

## (製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

5		用量
		<u>(mg/錠剤)</u>
	活性成分	250
	セルロース (微結晶)	400
	二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
10	ステアリン酸	<u>5</u>
	合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

## (製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

15		<u>重量</u>
	活性成分	0.25
	エタノール	25.75
	プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	<u>74.00</u>
	合計	100.00

- 20 活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、  
 -30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ  
 供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

## (製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

25	活性成分	60 mg
	デンプン	45 mg

	微結晶性セルロース	3 5 m g
	ポリビニルピロリドン (水中 1 0 % 溶液)	4 m g
	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4 . 5 m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
5	滑石	<u>1 m g</u>
	合計	1 5 0 m g

- 活性成分、デンプン、およびセルロースは N o . 4 5 メッシュ U . S . のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を N o . 1 4 メッシュ U . S . ふるいに通す。このよう
- 10 うにして得た顆粒を 5 0 °C で乾燥して N o . 1 8 メッシュ U . S . ふるいに通す。あらかじめ N o . 6 0 メッシュ U . S . ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 1 5 0 m g の錠剤を得る。

(製剤例 5)

- 15 活性成分 8 0 m g を含むカプセル剤は次のように製造する：

	活性成分	8 0 m g
	デンプン	5 9 m g
	微結晶性セルロース	5 9 m g
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 m g</u>
20	合計	2 0 0 m g

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、N o . 4 5 メッシュ U . S . のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 2 0 0 m g ずつ充填する。

(製剤例 6)

- 25 活性成分 2 2 5 m g を含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	2 2 5 m g
------	-----------

飽和脂肪酸グリセリド

2 0 0 0 m g

合計

2 2 2 5 m g

活性成分を N o . 6 0 メッシュ U . S . のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、

5 みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

(製剤例 7)

活性成分 5 0 m g を含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	5 0 m g
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	5 0 m g
10	シロップ	1 . 2 5 m l
	安息香酸溶液	0 . 1 0 m l
	香料	q . v .
	色素	q . v .
	精製水を加え合計	5 m l

15 活性成分を N o . 4 5 メッシュ U . S . のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

20 静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	1 0 0 m g
飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

25 産業上の利用可能性

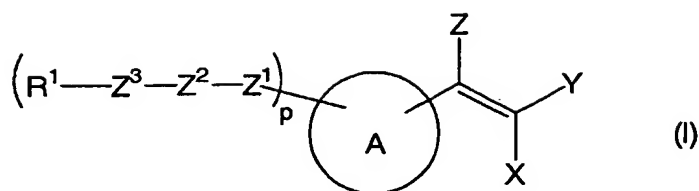
式 (I) で示される化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、

抗 HIV 薬等として、エイズ等の治療に有効である。



## 請求の範囲

1. 式 (I) :



- 5 (式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノ；Yは—C(=R²)—R³—R⁴ (R²は酸素原子または硫黄原子；R³は酸素原子、硫黄原子またはN—R⁵；R⁴は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 10 ルキル；R⁵は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラ
- 15 ルキル、またはR⁴およびR⁵は隣接する窒素原子と一緒に、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、—S(=O)ₑ—R⁶—R⁷ (R⁶は酸素原子またはN—R⁷；R⁷はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- 20 ルキル；qは1または2を表わす)、—S(=O)ₑ—R⁸ (R⁸は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラ
- ルキル；qは前記と同意義である)、—P(=O)(OR⁹)₂ (R⁹はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換されてい
- てもよいヘテロアリール；Zは水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアラ
- ルキル；Z¹およびZ³はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン；Z²は単結合、アルキレン、アルケニレン、—CH(O

H)  $-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NR^{10}-$ ,  $-NR^{10}SO_2-$ ,  
 $-O-$ ,  $-NR^{10}-$ ,  $-NR^{10}CO-$ ,  $-CONR^{10}-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  
 $-O-C(=O)-$ または $-CO-$ ;  $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは

5 置換されていてもよいアラルキル;  $R^1$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;  $p$ は $0 \sim 2$  ( $p=2$ のとき、式:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は、それぞれ異なってもよい);  $A$ 環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環である)で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤。

2. 式(I)の式:  $-C(Z)=C(X)Y$ で示される基が $A$ 環を構成するヘテロ原子に隣接する原子に置換している請求の範囲第1項記載のインテグラーゼ阻害剤。

3.  $Y$ が置換されていてもよいヘテロアリールであり、該ヘテロアリールを構成するヘテロ原子に隣接する原子に結合手を有する請求の範囲第1項または第2項記載のインテグラーゼ阻害剤。

20 4.  $X$ がヒドロキシであり、 $Y$ が $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子;  $R^3$ は酸素原子または $N-R^5$ ;  $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル;  $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されて

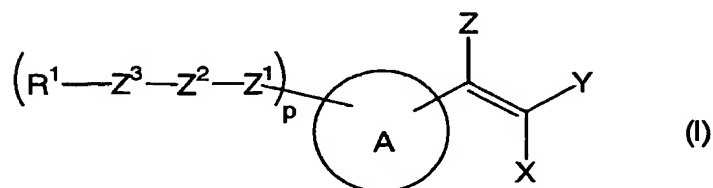
25 いてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、

置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、置換されていてもよいテトラゾリル、置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいチアゾリルであり、置換されていてもよいイソキサゾリルであり、置換されていてもよいピラジニルであり、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいピリミジニル、または置換されていてもよいピリジルである請求の範囲第1項または第2項記載のインテグラーゼ阻害剤。

5. A環が置換されていてもよいピリジン、置換されていてもよいピラジン、置換されていてもよいピリミジン、置換されていてもよいオキサゾール、置換されていてもよいチアジアゾール、置換されていてもよいキノリン、置換されていてもよいイソキノリン、置換されていてもよいプリン、置換されていてもよいベンゾオキサゾールまたは置換されていてもよいベンズイミダゾールである請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤。

6.  $p = 1$  であり、 $Z^1$  および  $Z^3$  がそれぞれ独立して単結合またはアルキレンであり、 $Z^2$  が単結合、アルキレンまたは  $-O-$  であり、 $R^1$  が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤。

7. 式 (I) :



(式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノ；Yは  $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子または硫黄原子； $R^3$ は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラル

キル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、 $-S(=O)_q-R^6-R^7$  ( $R^6$ は酸素原子または $N-R^7$ ； $R^7$ はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $q$ は1または2を表わす)、 $-S(=O)_q-R^8$  ( $R^8$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $q$ は前記と同意義である)、 $-P(=O)(OR^9)_2$  ( $R^9$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキル)、ハロゲン化アルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリール； $Z$ は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアラルキル； $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して単結合、アルキレンまたはアルケニレン； $Z^2$ は単結合、アルキレン、アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ または $-CO-$ ； $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^1$ は置換されていてもよい分枝状のアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール； $p$ は1～2 ( $p=2$ のとき、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基は、それぞれ異なってもよい)； $A$ 環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；式： $-C(Z)=C(X)Y$ で示される基

はA環を構成するヘテロ原子に隣接する原子に置換している；但し、Xがヒドロキシであり、Yが $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子； $R^3$ は酸素原子； $R^4$ は水素、メチルまたはエチルを表わす。)であり、Zが水素であり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ が単結合であり、 $R^1$ が非置換フェニルであり、pが1であり、かつ

5 A環が置換されていてもよいピリジンまたは置換されていてもよいピラゾールである場合を除く。)で示される化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

8. Yが置換されていてもよいヘテロアリールであり、該ヘテロアリールを構成するヘテロ原子に隣接する原子に結合手を有する請求の範囲第7項記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10

9. Xがヒドロキシであり、Yが $-C(=R^2)-R^3-R^4$  ( $R^2$ は酸素原子； $R^3$ は酸素原子または $N-R^5$ ； $R^4$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニルまたは置換されていてもよいアラルキル； $R^5$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアラルキル、または $R^4$ および $R^5$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基を表わす)、置換されていてもよい

15 テトラゾリル、置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいチアゾリルであり、置換されていてもよいイソキサゾリルであり、置換されていてもよいピラジニルであり、置換されていてもよいイミダゾリル、置換されていてもよいピリミジニル、または置換されていてもよいピリジルである請求の範囲第7項または第8項記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくは

20

25 はそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

10. A環が置換されていてもよい含窒素芳香族ヘテロ環である請求の範囲第

7 項～第 9 項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

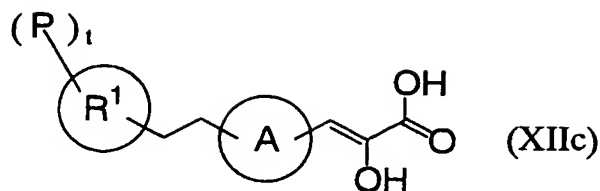
1 1 . A 環が置換されていてもよいピリジン、置換されていてもよいピラジン、置換されていてもよいピリミジン、置換されていてもよいオキサゾール、置換されていてもよいチアジアゾール、置換されていてもよいキノリン、置換されていてもよいイソキノリン、置換されていてもよいプリン、置換されていてもよいベンゾオキサゾールまたは置換されていてもよいベンズイミダゾールである請求の範囲第 7 項～第 1 0 項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

1 2 .  $Z^2$  が単結合、アルキレンまたは  $-O-$  である請求の範囲第 7 項～第 1 1 項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

1 3 .  $Z^1$  および  $Z^3$  がそれぞれ独立して単結合またはアルキレンであり、 $R^1$  が置換されていてもよい分枝状のアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環式基、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである請求の範囲第 7 項～第 1 2 項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

1 4 .  $Z^1$  が単結合であり、 $Z^2$  がアルキレンまたは  $-O-$  であり、 $Z^3$  が単結合またはアルキレンであり、A 環が置換されていてもよいピリジンである請求の範囲第 7 項～第 1 3 項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

1 5 . 式 (XIIc) :



(式中、A環は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；R<sup>1</sup>はヘテロアリールまたはアリール；Pはヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ、アジド、アリール、アラルキル、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキサロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノまたはグアニジノ；tは0～5である）で示される化合物。

16. 請求の範囲第15項記載の化合物のライブラリー。

17. 請求の範囲第7項～第15項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

18. 請求の範囲第7項～第15項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗ウイルス薬。

19. 請求の範囲第7項～第15項のいずれかに記載の化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗HIV薬。

20. 請求の範囲第7項～第15項のいずれかに記載の化合物、その互変異性

体、それらのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤。

21. 請求の範囲第1項～第6項および第20項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤に、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせ  
5 わせてなる抗 HIV 用合剤。

20. 逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する請求の範囲第1項～第6項および第20項のいずれかに記載のインテグラーゼ阻害剤。

21. 請求の範囲第1項～第6項または第20項のいずれかに記載のインテグ  
10 ラーゼ阻害剤を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の治療方法。

22. インテグラーゼ阻害剤を製造するための請求の範囲第1項～第6項または第20項のいずれかに記載の化合物の使用。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05754

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/65, 53, 55, 64, 401/06, 417/06, 239/26, 52, 241/12, 18, 285/12, 215/14, 20, 263/32, 487/04, 401/12, 235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06, 413/06, A61K31/44, 42, 421, 4184, 422, 427, 4436, 4439, 444, 505, 506, 41, 50, 47, 519, A61P43/00, 31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/00-65, 401/00-06, 417/00-06, 239/00-52, 241/00-18, 285/00-12, 215/00-20, 263/00-32, 487/00-04, 401/00-12, 235/00-12, 261/00-12, 473/00, 217/00-16, 403/00-06, 405/00-12, 409/00-06, 413/00-06, A61K31/00-519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN) , CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5480887, A (ELI LILLY AND COMPANY), 02 January, 1996 (02.01.96), Full text & JP, 9-509155, A & WO, 95/02962, A1 & EP, 744948, A	1-20, 22
X	US, 5780640, A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT), 14 July, 1998 (14.07.98), EXAMPLES 5, 6 & JP, 6-165687, A & EP, 581250, A1	7-16
X	GB, 2113687, A (SCHERING AG), 10 August, 1983 (10.08.83), especially, claims and description, page 4, Example 14 & JP, 58-174394, A & EP, 85321, A & US, 4473560, A	7-17
X	HIRAI, K.:SUGIMOTO, H. Synthesis of 2-Disubstituted-amino-4-arylthiazol-5-yl- alikoanoic Acids Chem.Pharm.Bull., Vol.25, No.9, 1977, pp.2292-2299 compound 8	7-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
27 November, 2000 (27.11.00)

Date of mailing of the international search report  
12 December, 2000 (12.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HEIRTZLER, F. R. Preparation of non-symmetrical 2,3-bis (2,2'-oligopyridyl)pyrazines via 1,2-disubstituted ethanones Synlett., No.8, August 1999, pp.1203-1206 compound 8d-g	7-16
X	CHEN, X.; WANG, X.; LIAN, H.; CHEN, J.; PAN, Y.; SHI, Y. A new procedure to enols of 2-acylmethyl-4, 4-dimethyl-2-oxazolines under ultrasonically dispersed potassium system Chin. J. Chem., Vol.17, No.1, January 1999, p.80-83 compound 2a-i	7-16
X	Bertilsson, S. K.; Tedenborg, L.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. Chiral N,N'- and N,O-Bidentate Anionic Ligands. Preparation, Metal Complexation, and Evaluation in the Asymmetric Aziridination of Olefins Organometallics, Vol.18, No.7, March 1999, pp.1281-1286 compounds 1a), 1b), 1d)	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.117, 1992, abstract No.171384 Registry No.143814-20-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.114, 1991, abstract No.122162 Registry No.129884-23-7 129884-21-5	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.108, 1988, abstract No.150582 Registry No.111559-36-5 111559-35-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.105, 1986, abstract No.6436 Registry No.102720-85-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.103, 1985, abstract No.21944 Registry No.95589-69-8	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.101, 1984, abstract No.211021 Registry No.93074-95-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.100, 1984, abstract No.85565 Registry No.88474-13-9	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol.90, 1979, abstract No.72026 Registry No.69097-74-1 69097-73-0 69097-72-9	7-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05754

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 21 includes methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/65, 53, 55, 64, 401/06, 417/06, 239/26, 52, 241/12, 18, 285/12, 215/14, 20, 263/32, 487/04, 401/12, 235/12, 261/12, 473/00, 217/16, 403/06, 405/12, 409/06, 413/06, A61K31/44, 42, 421, 4184, 422, 427, 4436, 4439, 444, 505, 506, 41, 50, 47, 519, A61P43/00, 31/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-65, 401/00-06, 417/00-06, 239/00-52, 241/00-18, 285/00-12, 215/00-20, 263/00-32, 487/00-04, 401/00-12, 235/00-12, 261/00-12, 473/00, 217/00-16, 403/00-06, 405/00-12, 409/00-06, 413/00-06, A61K31/00-519

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5480887, A (ELI LILLY AND COMPANY) 2. 1月. 1996 (02. 01. 96) 全文を参照。 &JP, 9-509155, A &WO, 95/02962, A1 &EP, 744948, A	1-20, 22
X	US, 5780640, A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 14. 7月. 1998 (14. 07. 98) EXAMPLE 5, 6を参照。 &JP, 6-165687, A	7-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 11. 00

国際調査報告の発送日

12.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&EP, 581250, A1	
X	GB, 2113687, A (SCHERING AG) 10. 8月. 1983 (10. 08. 83) 特に、クレームおよび明細書第4頁Example 14等を参照。 &JP, 58-174394, A &EP, 85321, A &US, 4473560, A	7-17
X	HIRAI, K. ; SUGIMOTO, H. Synthesis of 2-Disubstituted-amino-4-arylthiazol-5-yl- aliphatic Acids Chem. Pharm. Bull., Vol. 25, No. 9, 1977, p. 2292-2299 化合物 8を参照。	7-16
X	HEIRTZLER, F. R. Preparation of non-symmetrical 2,3-bis(2,2'-oligopyridyl)py razines via 1,2-disubstituted ethanones Synlett., No. 8, Aug 1999, p. 1203-1206 化合物8 d - gを参照。	7-16
X	CHEN, X. ; WANG, X. ; LIAN, H. ; CHEN, J. ; PAN, Y. ; SHI, Y. A new procedure to enols of 2-acylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxaz olines under ultrasonically dispersed potassium system Chin. J. Chem., Vol. 17, No. 1, Jan 1999, p. 80-83 Compound 2a-iを参照。	7-16
X	Bertilsson, S. K. ; Tedenborg, L. ; Alonso, D. A. ; Andersson, P. G. Chiral N, N' - and N, O-Bidentate Anionic Ligands. Preparatio n, Metal Complexation, and Evaluation in the Asymmetric Aziridination of Olefins Organometallics, Vol. 18, No. 7, Mar 1999, p. 1281-1286 化合物1a), 1b), 1d)を参照。	7-16
	(続葉頁あり)	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chmeical Abstracts, Vol. 117, 1992, abstract No. 171384 Registry No. 143814-20-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 114, 1991, abstract No. 122162 Registry No. 129884-23-7 129884-21-5	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 108, 1988, abstract No. 150582 Registry No. 111559-36-5 111559-35-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 105, 1986, abstract No. 6436 Registry No. 102720-85-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 103, 1985, abstract No. 21944 Registry No. 95589-69-8	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 101, 1984, abstract No. 211021 Registry No. 93074-95-4	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 100, 1984, abstract No. 85565 Registry No. 88474-13-9	7-16
X	Chemical Abstracts, Vol. 90, 1979, abstract No. 72026 Registry No. 69097-74-1 69097-73-0 69097-72-9	7-16

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法を含んでいる。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。